

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Aspectos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio de la
candidemia en el siglo XXI**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

María Inmaculada Concepción Amador Prous

DIRECTOR

Emilio Bouza Santiago

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS Y DE
LABORATORIO DE LA CANDIDEMIA EN EL SIGLO XXI**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Inmaculada Concepción Amador Prous

Director

Emilio Bouza Santiago

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS Y DE
LABORATORIO DE LA CANDIDEMIA EN EL SIGLO XXI**



María Inmaculada Concepción Amador Prous

Director

Emilio Bouza Santiago

Madrid, 2015

El Prof. D. Emilio Bouza Santiago, Jefe del Servicio de Microbiología Clínica y de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y Catedrático de Microbiología de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado "Aspectos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio de la candidemia en el siglo XXI" ha sido llevado a cabo bajo mi dirección por Dña. María Inmaculada Concepción Amador Prous y reúne las condiciones exigibles para ser presentado como tesis para aspirar a la obtención del grado de Doctor.

Para que conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente certificado.

Prof. D. Emilio Bouza Santiago

Madrid, 13 de octubre de 2.015

DEDICATORIA

A mis padres y a mi hermano a los que recuerdo cada día.

A Miguel, María, Lucía y a Curro, los verdaderamente importantes.

A Carlota, por su cariño.

A mi tío Emilio que con tanta ilusión me regaló sus libros de Medicina sin haber podido ejercer nunca su profesión.

A mi tía Manolita por ayudarme a ser médico.

A mi tío Luis, a Chus, a Willy, a Justo, médicos de mi familia que me han enseñado valores humanos y profesionales.

A Rosa Liaño siempre pendiente de mis alegrías y preocupaciones.

AGRADECIMIENTOS

A Emilio Bouza, mi referente profesional más importante, con quién aprendí lo que es ser un buen médico, por haber aceptado ser el director de esta tesis, por su trabajo y por su ejemplo.

A Patricia Muñoz por su gran ayuda, sus recomendaciones y su apoyo.

A Marta Rodríguez-Créixems y a Carlos Sánchez por su dedicación y su enorme esfuerzo recogiendo datos durante tantos años sin los cuales no hubiera sido posible realizar esta tesis.

A Jesús Guinea y a Teresa Peláez por compartir conmigo su trabajo tan generosamente.

A Belén Padilla, Maricela Valerio y Rocío Fernández por todo el ánimo y la información que me han dado.

A todo el personal del Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas del Hospital Gregorio Marañón por su amabilidad y su apoyo.

Al personal del Archivo Central del Hospital Gregorio Marañón que me ha hecho tan cómoda la revisión de las historias clínicas.

A M^a Jesús García de Yébenes por su generosidad, por su capacidad de enseñar con tanta sencillez y sin darle ninguna importancia.

A Mar, Carmen y Francis, microbiólogos, por el material que me han facilitado y por convertir en diversión nuestro trabajo diario.

A mis compañeros y a mis amigos por soportarme.

INDICE

RESUMEN	10
SUMMARY IN ENGLISH	18
INTRODUCCIÓN	26
Incidencia	26
Factores de riesgo	30
Origen de la infección	32
<i>Candidemia por infección de catéter:</i>	32
<i>Origen gastrointestinal</i>	34
<i>Infecciones de origen cutáneo y focales</i>	35
Distribución de las especies :.....	36
<i>Candida albicans</i>	36
<i>Candida parapsilosis:</i>	37
<i>Candida glabrata</i>	39
<i>Candida tropicalis</i>	40
<i>Candida Krusei</i>	41
<i>Otras especies</i>	42
Candidemia mixta.....	44
Candidemia polimicrobiana	45
Manifestaciones clínicas	46

Diagnostico	48
<i>Métodos de diagnóstico dependientes del cultivo :</i>	<i>48</i>
<i>Métodos no dependientes del cultivo:.....</i>	<i>52</i>
Tratamiento. Resistencia a antifúngicos	54
<i>Otros fármacos</i>	<i>58</i>
Mortalidad.....	58
CARENCIAS DE LA LITERATURA.....	64
OBJETIVOS	67
DEL OBJETIVO 1: EPIDEMIOLOGIA DE LAS CANDIDEMIAS EN UN HOSPITAL GENERAL DURANTE UN PERIODO DE TREINTA AÑOS.....	68
Material y métodos.....	68
<i>Características del centro.....</i>	<i>68</i>
<i>Diseño del estudio.....</i>	<i>70</i>
Resultados.....	72
Discusión.....	96
DEL OBJETIVO 2: EVOLUCION DE LOS FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD DE LAS CANDIDEMIAS A LO LARGO DE TREINTA AÑOS.....	104
Material y métodos.....	104
<i>Diseño del estudio.....</i>	<i>105</i>
Resultados.....	108
Discusión.....	121

DEL OBJETIVO 3: IMPACTO DE LA RETIRADA DEL CATÉTER VASCULAR EN RELACIÓN CON EL ORIGEN DE LA CANDIDEMIA.....	127
Material y métodos:.....	128
<i>Diseño del estudio.....</i>	<i>128</i>
Resultados.....	131
Discusión.....	138
CONCLUSIONES GENERALES.....	143
ANEXOS.....	145
BIBLIOGRAFIA.....	148

RESUMEN

Candida spp. es responsable de alrededor del 80% de todas las infecciones fúngicas nosocomiales. Ocupa el cuarto lugar entre los microorganismos causantes de infección en el torrente circulatorio en EEUU y el séptimo en Europa.

Existen numerosos estudios epidemiológicos sobre candidemia, efectuados en escenarios muy diversos, durante cortos periodos de tiempo y elaborados con distintos diseños, que coinciden en señalar que se ha producido un incremento significativo de las candidemias en las últimas dos décadas. La magnitud del incremento descrito podría obedecer a diferentes motivos. No se dispone de información que proporcione una mayor perspectiva en el tiempo que incluya un importante número de candidemias en pacientes no seleccionados, diagnosticados y tratados por un mismo equipo de profesionales, de acuerdo con una misma metodología que nos pueda proporcionar una interpretación más realista sobre los cambios producidos.

La candidemia es una infección con una mortalidad que oscila entre el 29-76%, pudiendo llegar la mortalidad relacionada con la infección hasta el 49%. La evolución clínica depende no sólo de la adecuación del tratamiento sino de la gravedad de las enfermedades de base y del estado clínico del

paciente. Se ha señalado que los nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos apenas han modificado la mortalidad de forma relevante. Es necesario conocer si se ha producido algún cambio en los factores de riesgo de mortalidad de acuerdo a datos clínicos recientes y analizar si las diferencias en el abordaje de las candidemias en distintos periodos de tiempo han tenido alguna repercusión en el pronóstico.

Las recomendaciones sobre el manejo de las candidemias en pacientes con catéter vascular incluyen la retirada del mismo siempre que sea posible. Aunque existen resultados contradictorios, hay publicaciones que demuestran que la retirada precoz tiene importancia pronóstica, no solo en las candidemias por catéter sino también en las primarias aunque no es infrecuente que se incluyan como candidemias primarias a infecciones que en realidad están producidas por catéter pero no se dispone de cultivo del mismo.

El beneficio de la retirada del catéter puede ser distinto en función del foco de infección y se debe identificar de manera más precisa a los pacientes con infección por catéter y diferenciarlos de los que tienen candidemia de otro origen

OBJETIVOS

1. Evaluar de los cambios epidemiológicos de las candidemias ocurridas en un hospital general a lo largo de treinta años. Determinar si se ha producido un incremento real en la incidencia ajustado por el número de ingresos hospitalarios, el número de extracciones de hemocultivos y las técnicas de laboratorio empleadas.

2. Analizar los cambios producidos en los factores de riesgo de la candidemia, en las manifestaciones clínicas y en los factores relacionados con mortalidad durante treinta años en pacientes atendidos en un solo centro hospitalario. Valoración del tiempo como factor pronóstico.

3. Estudiar las manifestaciones clínicas y la evolución de las candidemias relacionadas con el catéter frente a las de otro origen, incluyendo candidemias primarias con cultivo de catéter sin aislamiento de *Candida spp.* Valorar el impacto del tiempo en que se realiza la retirada del catéter, buscando diferencias en el pronóstico según el origen de la candidemia.

Los tres objetivos se realizaron en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Objetivo 1 :

Epidemiología de las candidemias en un hospital general durante un período de treinta años.

Material y métodos:

Revisión de los hemocultivos con crecimiento de *Candida spp.* procesados desde enero de 1.985 hasta diciembre de 2.014 a partir de una única base de datos, mantenida prospectivamente por un miembro del Servicio de Microbiología desde el inicio del periodo de estudio.

Resultados:

El número de hemocultivos procesados pasó de 299/1.000 ingresos en 1985 a 818,2/1.000 ingresos en 2014. La pendiente de incremento anual fue de 1.072,16 extracciones (IC 95%: 873,60 – 1.270,72; $p < 0,001$)

La incidencia de bacteriemia significativa por 1.000 ingresos evolucionó de 16,0 en 1985 a 30,9 en 2014, con un incremento anual de 1,15% de la tasa

de bacteriemia significativa/1.000 ingresos ajustada por el número de extracciones (IRR 1,011 IC 95%: 1,009-1,013, $p < 0,001$)

Se detectaron 1.406 episodios de candidemia durante el periodo de estudio. La incidencia media anual fue de 0,89 episodios/1.000 ingresos. Se observó un aumento de la tasa de candidemia/1.000 pacientes ajustado por número de extracciones, con un incremento anual del 2,9% (IRR 1,029, IC 95%: 1,017-1,041; $p < 0,001$). Se evidenció un aumento significativo en la incidencia de *C. albicans* (IRR 1,027; IC 95%: 1,009-1,045; $p < 0,001$), *C. glabrata* (IRR 1,070; IC95%: 1,033-1,109; $p < 0,001$), *C. Krusei* (IRR 1,088; IC95%: 1,002-1,182; $p = 0,045$) y *C. tropicalis* (IRR 1,062; IC95%: 1,021-1,106; $p = 0,003$). La evolución por servicios, se muestra en la Tabla 1:

Tabla 1. Evolución de la candidemia por servicios, 1.985-2.014

Servicios	Candidemia/ 1.000 ingresos 1985	Candidemia/ 1.000 ingresos 2.014	IRR* (IC 95%)	P
Medicina	0,14	0,31	1,003 (1-1,029)	0,816
Onco-Hematol	0	0,14	1,051 (1,015-1,088)	0,004
Cirugía	0,04	0,27	1,068 (1,040-1,097)	<0,001
Críticos	0,02	0,16	1,009 (0,983-1,036)	0,470
Neonatología	0	0,10	1,052 (1,026 - 1,079)	<0,001
Hosp. infantil	0	0,08	0,948 (0,886-1,014)	0,123

IRR *: Razón de tasa de incidencia ajustado por el nº de extracciones

Se detectaron un 11,5% de cepas con CMI a fluconazol ≥ 4 µg/ml, el 76% correspondían a *C. glabrata* y a *C. krusei*.

Objetivo 2:

Evolución de los factores de riesgo de mortalidad de las candidemias a lo largo de treinta años

Material y métodos:

Revisión de pacientes con candidemia, seleccionados aleatoriamente de la base de datos del servicio de Microbiología, distribuidos en dos periodos de tiempo, el primero desde 1985 a 1999 y el segundo desde 2.000 a 2014. Recogida de datos clínicos y de laboratorio según protocolo. Análisis de factores de riesgo de mortalidad en cada periodo incluyendo factor tiempo como variable pronóstica.

Resultados

Se incluyeron 230 pacientes, 115 en cada periodo de tiempo. Comparando el 2º periodo con el 1º, los pacientes tenían más neoplasias ($p=0,001$), más enfermedades digestivas ($p=0,048$), menos infección por VIH y había menos usuarios de drogas por vía parenteral ($p<0,001$), habían recibido más antibióticos ($p<0,001$), nutrición parenteral ($p<0,001$), habían sido sometidos a más intervenciones quirúrgicas ($p=0,025$) y tenían más catéteres vasculares ($p=0,004$). Estaban ingresados en servicios médicos ($p<0,001$), quirúrgicos ($p=0,004$) y en neonatología ($p=0,033$). El origen más frecuente de la candidemia fue el catéter ($p=0,001$) y la mortalidad relacionada con la infección fue inferior en el segundo periodo (20% frente a 36,5%, $p=0,005$), sin diferencias en la mortalidad global (45% frente a 53%). En el 1er periodo la mortalidad se asoció a ingreso en UCI (OR 4,24, IC95%:1,18-15,14; $p=0,026$), shock séptico (OR 6,05; IC95%:1,04-35,21, $p=0,045$) y retirada de catéter (OR 0,24, IC95%: 0,07-0,74, $p=0,013$) y en el

2º periodo: Enfermedad hepática (OR 13,16, IC95%:1,46 - 118,71, $p=0,022$) y shock séptico (OR 2,69; IC95%:1,10 - 6,57; $p=0,029$).

Objetivo 3:

Impacto de la retirada del catéter vascular en relación con el origen de la candidemia.

Material y métodos:

Revisión de pacientes con candidemia y cultivo catéter vascular retirado en la semana previa o posterior al diagnóstico. Análisis de las características clínicas según el origen de infección, relacionada con el catéter (cultivo de punta de catéter positivo) o bien por otros focos (cultivo de punta de catéter negativo).

Resultados:

Las variables que se asocian significativamente a las candidemias originadas en la infección del catéter y el impacto que se produce según el tiempo de retirada del acteter se muestran en las tablas 2 y 3.

Tabla 2. Factores de riesgo de candidemia asociada a infección de catéter

Análisis univariable			
Variables	OR	IC 95%	P
Aislamiento de <i>C. krusei</i>	0,133	0,015 - 1169	0,035
Candidemia polimicrobiana	2	1,02 - 4,16	0,041
Paciente neonato	0,40	0,20 - 0,79	0,008
Fiebre > 38°C	4,35	1,73 - 10,94	0,001
Tres o más hemocultivos (+)	3,69	1,85 - 7,34	< 0,001
Análisis multivariable			
Variables	OR	IC 95%	P
Fiebre > 38°C	3,54	1,27 - 9,85	0,015
Tres o más hemocultivos (+)	4,16	2,00- 8,66	<0,001

Tabla 3. Impacto del tiempo de la retirada del catéter según el origen de la candidemia.

Tiempo de retirada del catéter vascular	OR	IC 95%	P
En las primeras 24 horas			
Origen de la candidemia			
- Catéter	0,36	0,13 - 0,95	0,036
- No catéter	1,01	0,36 - 2,80	0,981
En las primeras 48 horas			
Origen de la candidemia			
- Catéter	0,62	0,23 - 1,66	0,348
- No catéter	0,74	0,26 - 2,07	0,570
A partir de 72 horas			
Origen de la candidemia			
- Catéter	1,07	0,34 - 3,40	0,900
- No catéter	1,20	0,37- 3,87	0,759

CONCLUSIONES:

1. Los datos de nuestro estudio sostienen la hipótesis de un aumento en la incidencia de candidemia en los últimos años.
2. Dicho crecimiento puede explicarse tanto por un deterioro por las enfermedades de base y mayor comorbilidad de la población, como por un aumento del índice de sospecha de candidemia que se asocia a un mayor número de extracciones de hemocultivos.
3. La evolución de la incidencia de la candidemia no es uniforme por servicios. En servicios médicos, aún partiendo de tasas altas no se detecta un aumento en años recientes, como tampoco se observan claros incrementos en las unidades de pacientes críticos ni en Pediatría.

4. *C. albicans* es la especie predominante en las candidemias pero se observa un incremento de especies no albicans como *C. glabrata* y *C. krusei* a lo largo del tiempo del estudio.
5. La resistencia a fluconazol se ha mantenido baja en el conjunto de las Candidas aisladas en nuestro estudio.
6. La población con candidemia de los últimos quince años no es comparable a la población de los quince años previos y se caracteriza por una mayor incidencia de factores de riesgo y comorbilidad.
7. Pese a la morbilidad de la población y de la evolución de las especies de Candida no sensibles a fluconazol, la mortalidad relacionada con la candidemia ha descendido notablemente en años recientes (20% frente a 36%)
8. Los factores de riesgo asociados con la mortalidad fueron padecer hepatopatía crónica, estar en situación de shock séptico, aislamiento de *Candida spp* con sensibilidad disminuida a fluconazol, no recibir tratamiento antifúngico y haber presentado candidemia en los primeros quince años del estudio.
9. La existencia de fiebre y el crecimiento de *Candida spp.* al menos en tres hemocultivos se asocian a candidemia relacionada con infección de catéter
10. La retirada del catéter en las primeras 24 horas tras el diagnóstico de candidemia influye en la evolución de las candidemias con origen en el catéter, no pudiendo demostrar ningún impacto en las de otros focos.

SUMMARY IN ENGLISH

Candida spp. it is responsible for about 80 % of all nosocomial fungal infections. It ranked fourth among the organisms causing bloodstream infection in the US and seventh in Europe. Multiple epidemiological studies of candidemia, made in different scenarios and designs, usually restricted for short periods of time, agree that there has been a significant increase of candidemia in the last two decades. The magnitude of the increase may be due to different reasons. There is not enough information to provide a wider perspective on the time including a large number of candidemia in unselected patients, diagnosed and treated by the same professionals, according to the same methodology that supports a more realistic interpretation of changes.

Candidemia is an infection with a crude mortality ranging between 29-76%, and can reach up to 49% of attributable mortality. The outcome lies not just with the adequacy of treatment but with the severity of the underlying diseases and the clinical conditions of patients. It has pointed out that new diagnostic and therapeutic methods have barely been relevant modifications in mortality. It is necessary to know if there has been any change in the risk factors of mortality according to recent clinical data and analyze whether the differences in the approach to the

candidemia in different periods of time have had some impact on prognosis.

Guidelines for the management of candidemia, recommended removal of vascular catheters if feasible. Some studies demonstrate that early withdrawal impacts on the prognosis of catheter related candidemia and primary candidemia, but is not always possible to differentiate primary candidemia from catheter-related episodes. The benefit of the withdrawal can be different according to the focus of infection and patients with must be identified more precisely.

OBJETIVES:

All objectives were conducted at the University General Hospital Gregorio Marañón

1. To evaluate the epidemiological changes of candidemia in a general hospital over a period of thirty years. To determine a true increase in incidence, adjusted for the number of hospital admissions, according to the number of blood cultures and the laboratory methods used.
2. To analyze changes in the factors, clinical manifestations and factors related to mortality for candidemia in a general hospital during a thirty years period. To assess time of candidemia as a prognostic factor.
3. To study the differences of clinical manifestations and outcome of catheter related candidemia those of other origin, including probed primary candidemia with catheter negative culture. To assess the impact of the time of removal, according to the origin of candidemia.

Objetivo 1:**Epidemiology of candidemia in a general hospital during a period of thirty years.****Materials and methods:**

Review of all blood cultures with *Candida spp* growth from January 1985 to December 2014, prospectively maintained database by a staff member of the Microbiology Department from the beginning of the period study.

Results:

Processed blood cultures increased progressively ranging from 299/1.000 admissions in 1985 to 818,2/1.000 admissions in 2014. This represents a yearly increase of 1.072,16 blood cultures (IC 95%: 873,60 - 1.270,72; $p < 0,001$). The incidence of significant bacteriemia per 1.000 admissions was 16,0 in 1985 and 30,9 in 2014, with a yearly increase of 1,15% significant bacteremia rate adjusted to the number of blood extractions (IRR 1,011 IC 95%: 1,009-1,013, $p < 0,001$). 1.406 episodes of candidemia were included. The mean annual incidence was 0,89 episodes/1.000 admissions. It was an increased rate of candidemia/1.000 admissions adjusted for number of blood cultures with a yearly increase of 2,9% (IRR 1,029, IC 95%: 1,017-1,041; $p < 0,001$). It was seen a significant growth of incidence of *C. albicans* (IRR 1,027 IC 95%: 1,009-1,045; $p < 0,001$), *C. glabrata* (IRR 1,070 IC95%: 1,033-1,109; $p < 0,001$), *C. Krusei* (IRR 1,088 IC95%: 1,002-1,182; $p = 0,045$) y *C. tropicalis* (IRR 1,062, IC95%: 1,021-1,106; $p = 0,003$). The evolution in the hospital services is shown at the table 1:

Tabla 1. Trends of candidemia in hospital services

Servicios	Candidemia/ 1.000 admissions 1985	Candidemia/ 1.000 admissions 2014	IRR* (IC 95%)	P
Medical wards	0,14	0,31	1,003 (1-1,029)	0,816
Onco- Hematology	0	0,14	1,051 (1,015-1,088)	0,004
Surgical Units	0,04	0,27	1,068 (1,040-1,097)	<0,00 1
ICU patients	0,02	0,16	1,009 (0,983-1,036)	0,470
Neonatology	0	0,10	1,052 (1,026 - 1,079)	<0,00 1
Children	0	0,08	0,948 (0,886-1,014)	0,123

IRR*: Incidence rate ratios adjusted for number of blood cultures

Objetive 2:

Evolution of risk factors for mortality due to candidemia during a period of thirty years

Materials and methods:

Review of patients with candidemia randomly selected from the database of Microbiology department, and distributed in two periods of time, first period from january 1.985 to december 1.999 and second period from 2.000 to 2014. The clinical and laboratory data were recorded according to a protocol. Analysis of risk factors for mortality was performed including period of time as prognostic variable.

Results

230 patients were included in two periods of time. Comparing between two groups, patients in the second period had more solid tumors

($p=0,001$), more gastrointestinal diseases ($p=0,048$) and less HIV infection or Intravenous drug users ($p<0,001$), they had received more antimicrobial therapies ($p<0,001$), parenteral nutrition ($p<0,001$), had more surgical interventions ($p=0,025$) and had more vascular catheters ($p=0,004$). They were admitted in medical wards ($p<0,001$), quirúrgicos ($p=0,004$) and neonatology ($p=0,033$). Most common source was related catheter infection ($p=0,001$) and related mortality during second period was lower than in first period (20% versus 36,5%, $p=0,005$), no differences in crude mortality were seen (45% versus 53%). During first period mortality was associated to ICU admission (OR 4,24, IC95%:1,18-15,14; $p=0,026$), septic shock (OR 6,05; IC95%:1,04-35,21, $p=0,045$) and catheter removal (OR 0,24, IC95%:0,07-0,74, $p=0,013$) and during second period was chronic liver diseases (OR 13,16, IC95%:1,46 - 118,71, $p=0,022$) and septic shock (OR 2,69; IC95%:1,10 - 6,57; $p=0,029$).

Objetivo 3:

Impact of vascular catheter removal according to the source of candidemia

Materials and methods:

A review of patients with candidemia and vascular catheter tip culture from seven days before or after the diagnosis was made. According to source of infection patients were compared, if they had catheter related infection (positive culture) or had a different origin (negative culture)

Results:

Risk factors for candidemia catheter related and the impact of time removal are in the table 2 and 3:

Tabla 2. Risk factors for candidemia catheter-related

Univariate analysis			
Variables	OR	IC 95%	P
<i>C. krusei</i> isolation	0,133	0,015 - 1169	0,035
Polymicrobial candidemia	2	1,02 - 4,16	0,041
Neonatology	0,40	0,20 - 0,79	0,008
Temperature > 38°C	4,35	1,73 - 10,94	0,001
More or equal than three blood cultures (+)	3,69	1,85 - 7,34	< 0,001
Multivariate analysis			
Variables	OR	IC 95%	P
Temperature > 38°C	3,54	1,27 - 9,85	0,015
More or equal than three blood cultures (+)	4,16	2,00- 8,66	<0,001

Tabla 3. Impact of time removal according to source of candidemia

Time of vascular catheter removal	OR	IC95%	P
In first 24 hours			
Source of candidemia			
- Catheter related	0,36	0,13 - 0,95	0,036
- Non catheter	1,01	0,36 - 2,80	0,981
In first 48 hours			
Source of candidemia			
- Catheter-related	0,62	0,23 - 1,66	0,348
- No catheter	0,74	0,26 - 2,07	0,570
After 72 hours			
Source of candidemia			
- Catheter- related	1,07	0,34 - 3,40	0,900
- Non catheter	1,20	0,37- 3,87	0,759

CONCLUSIONS:

1. Our data support the hypothesis of an increase of incidence of candidemia in recent years.
2. This increase can be explained both by a worsening of underlying diseases and greater comorbidity of the population as well as by an increase in the index of suspicion of candidemia associated to a greater number of blood cultures.
3. Trends in the incidence of candidemia is not uniform for hospital services. Medical services showed higher candidemia rates over time without changing trends, critical patients or pediatrics not increase.
4. *C. albicans* is the predominant species in candidemia but an increase of *C. glabrata* and *C. krusei* s observed.
5. Resistance to fluconazole has remained low throughout our study.
6. Patients with candidemia from the last fifteen years are not comparable to the population of the previous fifteen years and are characterized by an increased incidence of risk factors and comorbilidad.
7. Despite the worsening of the population and the evolution of *Candida spp.* and resistance to fluconazole, mortality related has significant decreased in recent years (36% versus 20%)
8. Risk factors associated to mortality were suffering from chronic liver disease, septic shock criteria, isolation of *Candida spp.* with decreased sensitivity to fluconazole, not receiving antifungal treatment and candidemia in the first fifteen years of the studio.

9. Existence of fever and at least three blood cultures with *Candida spp.* growth are associated to catheter related infection.

10. Catheter removal in the first 24 hours after the diagnosis of candidaemia influences in the prognosis of the candidemia related catheter and it not shows any impact on the candidemia of diferent source.

INTRODUCCIÓN

Las levaduras del género *Candida* son hongos oportunistas que producen infecciones en pacientes graves ocasionando una elevada morbilidad y mortalidad. *Candida spp.* es responsable de alrededor del 80% de todas las infecciones fúngicas nosocomiales, de ahí su enorme trascendencia clínica y repercusión económica por incremento de costes y prolongación de estancia hospitalaria.

Incidencia

Las infecciones invasoras por *Candida spp* emergieron como una causa importante de infecciones nosocomiales en los años ochenta, llegando a alcanzar el cuarto lugar entre los microorganismos causantes de infección en torrente circulatorio en EEUU y el séptimo en Europa. [1-4]

En las ultimas dos décadas se ha descrito un incremento significativo de la incidencia en muchos lugares como EEUU, aunque en algunos países europeos no se observado esa tendencia tan marcada [4-6].

Se dispone de múltiples publicaciones que documentan este aumento de las candidemias en EEUU. Un estudio multicéntrico realizado entre los años 2000 y 2005 mostró un aumento de la candidemia nosocomial del 52%, de 3.65 a 5.56 episodios por 100.000 habitantes, de 0,28 a 0,42 episodios/1000 ingresos, observando importantes diferencias según la

edad de los pacientes, siendo de 1,42 casos /100.000 habitantes en el grupo de edad de 18 a 44 años y de 17,29 casos /100.000 habitantes en el grupo de mayores de 85 años [7] Un estudio de vigilancia, más reciente en el que se describían 2.675 episodios de candidemia ocurridos entre 2008 y 2011 en Atlanta y en Baltimore, demostró una mayor incidencia, siendo de 13,3/100.000 personas-año en Atlanta y 26,2/100.000 personas-año en Baltimore. Igualmente la incidencia fue mayor de acuerdo con la edad, siendo de 59.1/100.000 personas -año en Atlanta, 72.4/100.000 personas-año en Baltimore en lo mayores de 65 años y de 34.3/100.000 personas-año en Atlanta, 46.2/100.personas-año en Baltimore en los menores de un año [5].

En otras zonas geográficas, aunque existe menos información, también se constata un aumento de incidencia. Un estudio multicéntrico realizado en hospitales terciarios en Brasil muestra cifras muy elevadas de 1,66 episodios de candidemia /1.000 ingresos. [8]. Un estudio prospectivo realizado en un hospital de Taiwan durante los años 1991 a 1993 encontró variaciones de 0,08 a 2,19 candidemias/1.000 altas hospitalarias [9]. En un hospital de China, se revisaron retrospectivamente 270 episodios de candidemia entre 2.000 y 2.009 y observaron una incidencia de 4,77 episodios /10⁶ ingresos, con un ligero incremento en los últimos años.

Estudios epidemiológicos europeos también coinciden en un incremento de las infecciones invasoras por *Candida spp* en los últimos años pero existen diferencias entre distintos países. Klingspor realizó un estudio prospectivo de vigilancia en Suecia en los años 1998-1999 y describió una

incidencia global de 0,32 casos/1.000 ingresos [10]. Un estudio nacional hecho en Islandia que incluyó 208 episodios recogidos durante 12 años encontró una incidencia de 5.7 casos/100,000 habitantes/año [11]. Arendrup, en un estudio nacional de vigilancia en Dinamarca efectuado entre 2004-2009, incluyó 2.820 episodios de candidemia y observó una incidencia anual entre 2004 y 2007 de 7,7 a 9,6/100.000 habitantes y que disminuyó ligeramente entre 2008 y 2009 a 8,7 y 8,6/100.000 respectivamente con importantes diferencias según la edad, 11,3 /100.000 en niños menores de un año y 37,1/100.000 en el grupo de 70 a 79 años [12]. Estas cifras son muy superiores a la incidencia de otros países del norte de Europa. Poikonen realizó un estudio a partir de un registro nacional en Finlandia, en el que incluyó 603 candidemias recogidas entre 2004-2007 y describió una incidencia de 2,86/100.000 habitantes, siendo de 6,87 en los niños menores de un año y de 8,82 en los adultos mayores de 65 años [13]. En Suiza, otro estudio realizado entre 1991-2000 sobre el 84% de la población del país, incluyó 1.137 episodios y observó cifras que oscilaban según el centro entre 0.36 a 0.15 candidemias /1.000 ingresos y que permanecieron estables durante todo el periodo de estudio [4].

El mayor estudio epidemiológico europeo es el realizado por la Confederación Europea de Micología Médica durante los años 1997-1999 que recogió 2.089 episodios de candidemia de 106 hospitales de Austria, Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido., encontrando una incidencia global de 0,20 a 0,38/1.000 ingresos y 3,0 a 4,4/100.000 pacientes-día [14].

En España, en los últimos años se han publicado varios estudios. Almirante y cols., realizaron un estudio de vigilancia poblacional en el área de Barcelona durante los años 2002-2003, incluyendo 345 casos que suponían una incidencia anual de 4,3/100.000 habitantes, 0,53/1.000 altas y 0,73/10.000 paciente-días. En los menores de un año, la incidencia encontrada fue de 38,8/100.000 y en los mayores de 65 años, de 12/100.000 [15] Rodríguez-Hernández y cols en un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional realizado en 2005 y 2006 en 17 hospitales de Andalucía, recogieron 220 episodios de candidemia en adultos encontrando una incidencia global de 0,58 / 1.000 altas hospitalarias y 0,80 episodios/por cada 10.000 paciente-días. [16]

Más recientemente se ha publicado un estudio prospectivo multicéntrico de un año de duración, que incluía una población de más de 9 millones de habitantes, aproximadamente el 20% de la población española, y recogía 773 episodios de candidemia. La incidencia global fue de 8,1/100.000 habitantes, 0,89/1.000 ingresos y 1,36/10.000 pacientes-día. Con diferencias entre las distintas áreas geográficas y según los grupos de edad; 96,4/100.000 en el grupo de niños menores de un año y 26,5/100.000 en el grupo entre 71 y 80 años [17] . Así pues la incidencia en nuestro país ha aumentado en los últimos diez años con cifras muy semejantes a las referidas en otros países europeos, con algunas diferencias según el tamaño y complejidad de los pacientes atendidos.

Si la incidencia se analiza de acuerdo con determinadas enfermedades de base, como pueden ser los pacientes con neoplasias, las tasas pueden ser

mucho más elevadas. Datos del centro oncológico Anderson encontraron hasta 23,2 episodios de candidemia/100.000 pacientes-día [18]

Este crecimiento en las infecciones por *Candida spp* se atribuye a múltiples causas como son, un aumento en el número y complejidad tanto de las intervenciones quirúrgicas como de las técnicas diagnósticas, una mayor utilización de tratamientos inmunosupresores y antibióticos de amplio espectro, así como cambios en los factores de riesgo de la población [5, 19-24]

Factores de riesgo

Candida spp son microorganismos comensales que colonizan la piel el tracto gastrointestinal y el tracto genitourinario femenino. Las situaciones que favorecen el desarrollo de candidemia son las que producen cambios y supresión de la flora normal bien sea por la utilización de antibióticos de amplio espectro, alteraciones de la inmunidad del huésped, la ruptura de la barrera cutánea y de la mucosa gastrointestinal o bien por la inserción de catéteres vasculares, por mucositis causada por la quimioterapia, por procedimientos quirúrgicos o por perforación de vísceras huecas [25].

Los principales factores de riesgo para presentar candidemia son enfermedades de base como diabetes mellitus, insuficiencia renal, hemodiálisis, neoplasias sólidas y hematológicas, enfermedades digestivas, pancreatitis aguda severa, perforación gastrointestinal y politraumatismos graves y grandes quemados. Factores extrínsecos como ser portador de catéteres venosos centrales, sondajes, haber recibido tratamiento con

antibióticos de amplio espectro, nutrición parenteral, inmunosupresores, o haber sido sometido a un trasplante, así como tratamientos quirúrgicos, sobretudo cirugía abdominal del tracto gastrointestinal superior, de páncreas y peritonitis tras dehiscencia de sutura. Presentar neutropenia, estancia hospitalaria prolongada, colonización por *Cándida* en múltiples zonas e ingreso en unidades de cuidados intensivos [15, 16, 26-30].

Aunque los pacientes críticos son clásicamente pacientes de alto riesgo para candidemia, cada vez con mas frecuencia se diagnostican candidemias en unidades de hospitalización convencional, así en la serie de Almirante, sólo el 33% de los pacientes estaban ingresados en la UCI en el momento en el que se diagnosticó la candidemia y el 36% de los pacientes en un estudio realizado en dos hospitales en Baltimore y Connecticut [15, 31]

Los ancianos son un grupo de población con especial vulnerabilidad a las infecciones fúngicas y esta predisposición se justifica por los cambios inherentes a la edad, con mayor frecuencia de enfermedades de base que se relacionan con infecciones por *Candida*, como diabetes mellitus, neoplasias sólidas o insuficiencia renal, tratamientos farmacológicos y mayor colonización por *Candida spp.* tanto del tracto urinario por sondajes vesicales y tratamientos antibióticos, así como colonización de prótesis dentales por sequedad bucal o peor higiene. Además sufren hospitalizaciones con mas frecuencia y cada vez se someten a tratamientos más agresivos. [32-34]

Los neonatos también son pacientes de alto riesgo. Presentan colonización cutánea por *Candida spp.*, poco después del nacimiento e

incluso ésta puede ocurrir durante su paso por el canal del parto. Los nuevos tratamientos para los recién nacidos de bajo peso, administración de corticoides, antibióticos, nutrición parenteral, catéteres vasculares, ventilación mecánica y cirugía abdominal son los factores de riesgo mas frecuentes [35-38]

Origen de la infección

Existen varios mecanismos por los que *Candida spp* puede invadir el torrente circulatorio, fundamentalmente a partir del catéter vascular, del tracto gastrointestinal o bien desde infecciones focales.

Candidemia por infección de catéter:

Candida spp. junto con *S. aureus* y *Staphylococcus* coagulasa negativa es uno de los microorganismos que con más frecuencia ocasionan bacteriemias relacionadas con infección del catéter vascular y la mortalidad que produce es mayor que la causada por otros patógenos. [1, 2] [38-40].

La colonización del catéter o de las conexiones puede producirse a partir de la propia piel del paciente o bien a partir de las manos del personal sanitario. Además de la colonización que puede producirse, muchos pacientes reciben nutrición parenteral y el riesgo se incrementa significativamente, al parecer por el contenido lipídico que favorece la producción de biofilm que facilita el crecimiento de *Candida spp.* [41, 42].

También se ha descrito un incremento de infecciones por la contaminación de determinadas soluciones con propofol [43].

También pueden producirse candidemias de origen intraabdominal en pacientes con cirugía abdominal o con quimioterapia por neoplasias y mucositis que presentan translocación bacteriana y el catéter infectarse secundariamente.

En general, las infecciones relacionadas con el catéter vascular se definen de acuerdo a los siguientes criterios: 1) Evidencia de exudado en el punto de inserción del catéter con crecimiento del mismo especie de *Cándida* que la aislada en el hemocultivo. 2) Cultivo semicuantitativo de la punta del catéter que muestre crecimiento de más de 15 ufc/placa de la misma especie o 3) cultivos cuantitativos recogidos simultáneamente de muestras de sangre a partir del catéter y de vena periférica y que muestren una proporción crecimiento de 3:1 de UFC entre las muestras o tiempo diferencial de positividad superior o igual a dos horas [44]. Sin embargo en el caso de la candidemia, la realización de hemocultivos diferenciales no ha resultado útil a la hora de predecir si el catéter es el origen de la infección sin necesidad de retirarlo [45].

La retención del catéter venoso central se ha relacionado con mayor mortalidad [46, 47]. Existen recomendaciones sobre la retirada del catéter para controlar más rápidamente la infección y evitar la persistencia de candidemia y aparición de complicaciones, pero no siempre es posible retirar un acceso vascular en pacientes inmunodeprimidos, graves y con catéteres tunelizados [48]. Por otro lado tampoco existe unanimidad sobre el momento idóneo de la retirada [49, 50]

Origen gastrointestinal

Candida spp , como ya se ha comentado, forma parte de la flora normal del intestino y existen numerosos factores de riesgo y situaciones que facilitan su llegada a la sangre. Un incremento de la colonización favorecida por tratamiento antibiótico o bien alteración en la pared del tracto gastrointestinal, pueden favorecer la penetración de la *Candida* en el epitelio. Si además existe un defecto en la inmunidad celular, si acontece en un paciente neutropénico la infección no se limita al intestino y puede alcanzar el torrente circulatorio fácilmente.

Existen estudios experimentales en animales que muestran que si se les alimenta con una dieta con *Candida spp.* y posteriormente se les somete a inmunodepresión, sufren una infección diseminada [51]. La realización de exploraciones gastrointestinales en pacientes críticos se ha relacionado también con candidemia [28]. Una amplia revisión de la literatura sobre si el principal origen de la candidemia es el intestino o la piel, concluye que el tracto gastrointestinal es una importante fuente de infección por *Candida* indicando que incluso está mejor documentado que la piel [52]. Más recientemente, se ha observado que en pacientes que son sometidos a cirugía intraabdominal, la incidencia de infecciones por *Candida spp.* disminuye significativamente cuando se realiza profilaxis con fluconazol [53]

Infecciones de origen cutáneo y focales

El origen de candidemia a partir de colonización cutánea no solo está implicado en la patogénesis de las infecciones por catéter sino que es un importante foco de infección en otras situaciones distintas a la utilización de catéteres. Las lesiones en la piel o cualquier proceso que dañe la barrera cutánea contribuyen a la diseminación. Algunos ejemplos son descripciones de candidemias con elevada mortalidad en pacientes quemados, que previamente estaban colonizados por *Candida spp.* [54] [55]. Así mismo, los neonatos, especialmente predispuestos a infecciones por *Candida*, pueden presentar candidiasis cutánea congénita con lesiones en múltiples zonas de la piel, y posteriormente presentar diseminación, convertirse en enfermedad invasivas sobretodo en los recién nacidos pretermino con bajo peso [56, 57].

Candida spp. es uno de los microorganismos que con más frecuencia se aísla en la orina de los pacientes hospitalizados [58]. La incidencia es mayor en ancianos, en diabéticos, en pacientes que reciben nutrición parenteral y en aquellos con ingresos hospitalarios prolongados, ingresados en UCI y sometidos a ventilación mecánica. Puede corresponder únicamente a colonización del sistema o bien tratarse del foco de una infección sistémica [59]. En un estudio prospectivo realizado en una unidad de cuidados intensivos en Francia se observó que el 8% de los pacientes ingresados con candiduria, desarrollaba candidemia por la misma especie aislada en la orina [60]. En general las anomalías de la vía

urinaria, sobretodo si se acompañan de obstrucción, manipulación urológica y colonización por *Candida spp.* favorecen la aparición de candidemia [61].

Distribución de las especies :

Existen más de 150 especies diferentes del género *Cándida* aunque no todas ocasionan infecciones en humanos. Las más habituales son: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondi*, *C. lusitaniae* y *C. dubliniensis*. [62]

Candida albicans

Múltiples estudios han mostrado que es la especie predominante en las candidemias, la incidencia varía según la zona geográfica y las características de los pacientes. Se asocia a los factores de riesgo clásicos, enfermedades de base como diabetes mellitus, neoplasias, intervenciones quirúrgicas, nutrición parenteral, catéteres intravenosos y sondaje vesical [14, 17, 31, 63-66]. En un estudio poblacional sobre candidemias, realizado en Barcelona entre 2.002 y 2.003 se encontró que el 51% de los episodios estaba causado por *C. albicans* [15]. Otros estudios realizados en nuestro país llegan al 63,44% [67]. Publicaciones más recientes como el estudio CANDIPOP, encuentra una incidencia de *C. albicans* del 45%. [17]

Sin embargo, en los últimos años se ha observado un importante cambio epidemiológico y cada vez son mas numerosas las comunicaciones que

muestran incremento de otras especies en relación con distintos factores de riesgo de la población. Entre los pacientes con linfomas, leucemias, trasplantes de precursores hematopoyéticos que reciben profilaxis con azoles, sobretodo se ha observado un cambio en la distribución de las especies, con un incremento de las especies no albicans. En hospitales oncológicos se ha descrito que las candidemias por *Candida* no albicans suponen proporciones tan elevadas como el 69% o el 74%, este hecho se relaciona entre otros factores con el uso generalizado de azoles como profilaxis en pacientes con enfermedades oncohematológicas así como la utilización como tratamientos empíricos en los pacientes críticos [18, 68] [69, 70].

En España, un estudio multicéntrico realizado en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos mostró que el 48% de los episodios de candidemia estaban producidos por *Cándida* no albicans siendo *C. parapsilosis* el aislamiento mas frecuente, aunque no se observó uniformidad en los distintos hospitales participantes en el estudio [71]

Candida parapsilosis:

Publicaciones de diferentes países muestran que *C. parapsilosis* constituye la segunda causa mas frecuente de fungemia por detrás de *C. albicans*, la incidencia ha aumentando llamativamente en los últimos años de un 7 al 24%. Su aislamiento se ha asociado a un mejor pronostico [14, 17, 20, 36, 72, 73]

El grupo de edad con mayor riesgo son los neonatos y los niños, un estudio australiano que describió 1.005 episodios de candidemia observó una incidencia de *C. parapsilosis* de 42% en neonatos, 38% en niños y 15% en adultos [36]. Se relaciona con infecciones asociadas a catéter y tratamientos con nutrición parenteral debido a su gran afinidad por dispositivos intravasculares, por su especial capacidad de adherencia y formación de biofilm en por material protésico. Se han descrito brotes en pacientes con nutrición parenteral, ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos, infecciones por catéteres y relacionadas con transmisión a través de las manos del personal sanitario [38, 70, 74].

No se ha constatado una disminución de la incidencia de *C. parapsilosis* en pacientes con profilaxis con fluconazol y este hecho se ha relacionado con su capacidad para permanecer embebidas en la matriz extracelular del biofilm, en donde adquieren resistencia a antifúngicos, especialmente a fluconazol [75, 76].

Recientemente, se ha observado un aumento de la incidencia en pacientes con enfermedades hematológicas que han recibido tratamientos con equinocandinas. En un estudio realizado por Sipsas en el Anderson Center entre 2001 y 2007 observaron una disminución en la incidencia de *C. glabrata* y *C. krusei* en favor de *C. parapsilosis* atribuido en parte a la disminución de la utilización de fluconazol a cambio de voriconazol y equinocandinas [18, 77]. Este incremento de *C. parapsilosis* también se ha observado en áreas de pacientes críticos donde se ha incrementado la

utilización de equinocandinas como tratamiento empírico ante la sospecha de candidemias [78]

Candida glabrata

Durante mucho tiempo se consideró como una especie saprofita, poco virulenta por su incapacidad en la producción de hifas, pseudohifas y la falta de factores de virulencia. Representa entre el 8 y el 37% de todas las candidemias [69]. Los factores de riesgo más comúnmente asociados son la profilaxis con fluconazol, cirugía intraabdominal previa, sondaje urinario y tumores [79-81]. Siendo una de las especies que con mayor frecuencia se aísla en pacientes con cáncer, la frecuencia es distinta según el tipo de neoplasia, un estudio retrospectivo en el Centro Oncológico Anderson en el que se recogen 635 candidemias, se demuestra que *C. glabrata* produce el 31% de todas las candidemias en pacientes con neoplasias hematológicas, seguida de *C. krusei* con el 18% mientras que en el caso de los tumores sólidos, lo más habitual es encontrar infecciones por *C. albicans* (45%). En general los pacientes oncohematológicos presentaban enfermedades más graves, más ingresos en UCI, neutropenia, tratamientos con corticoides y profilaxis con azoles en comparación con los sujetos con tumores sólidos [70]

Con frecuencia produce candidemias con origen distinto al del catéter, sobretudo de foco intraabdominal en pacientes con cirugía abdominal reciente. Es una de las causas mas frecuentes de peritonitis fúngica [82]. Se asocia a resistencia a azoles y recientemente a equinocandinas y a

multirresistencia [83]. El incremento de incidencia se atribuye al uso de fluconazol como profilaxis en los pacientes de riesgo

Candida tropicalis

Supone la tercera causa de candidemia por *Candida* no *albicans* y se considera menos virulenta en comparación con otras especies como puede ser *C. albicans*. La incidencia es muy distinta según la zona geográfica, en una reciente publicación de Pfaller sobre el proyecto Prospective Antifungal Therapy Alliance (que recoge prospectivamente 2.946 candidiasis invasivas pertenecientes a 25 hospitales terciarios de EEUU y Canadá, observan que *C. tropicalis* supone el 13,9% de las *Candidas* no *albicans* siendo mas frecuente que en centros europeos donde se conoce una incidencia del 2-10% [14, 15, 84]. En Sudamérica sin embargo las cifras son mucho mayores, en Brasil asciende hasta 20,9% de las candidemias [85]. Igualmente ocurre en Asia, en estudios epidemiológicos realizados en hospitales en la India, *C tropicalis* es la primera causa de candidemia nosocomial, suponiendo hasta el 39,7% [86]. El incremento aparecido en los últimos años se ha relacionado con la utilización, tanto de fluconazol como de nuevos antifúngicos equinocandinas y voriconazol aunque no se conocen todos factores implicados [18].

Es mucho mas frecuente el aislamiento en adultos que en niños, sobretudo en ancianos diabéticos pero puede afectar a todos los grupos de edad y se han descrito brotes en unidades de neonatología. [85, 87]. Las principales enfermedades de base con las que se ha relacionado, son tanto tumores,

leucemias, neutropenia, tratamiento con quimioterapia y corticoides [81, 84, 85].

Candida Krusei

Es intrínsecamente resistente a fluconazol y su incidencia es baja, causa alrededor del 1 al 5 % de las candidemias en hospitales generales [88-90].

Muñoz y cols describen 13 episodios a lo largo de 15 años en un solo hospital, las enfermedades subyacentes eran leucemias, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, diarrea severa por intolerancia a la lactosa, trasplantes hepático y renal. En comparación con los pacientes que presentaban candidemia por *C. albicans*, *C. krusei* se asociaba a tratamiento previo con antifúngicos o corticoides, enfermedades oncohematológicas, neutropenia y trasplantes.

Las infecciones por *C. krusei* se describen fundamentalmente en pacientes oncológicos, muy inmunodeprimidos, con neoplasias, trasplante alogénico de médula ósea de alto riesgo, con neutropenia severa y que reciben profilaxis con fluconazol. La proporción de los aislamientos en estos grupos está entre el 33,3% al 61% [91, 92]. La frecuencia de fungemia por *C. krusei* en pacientes con profilaxis con experiencia previa con fluconazol es elevada, oscilando entre el 50 al 90% según las series [88, 92, 93].

Recientemente se han descrito otros factores de riesgo como son haber sufrido una esplenectomía y el tratamiento con antibióticos con actividad frente a bacterias anaerobias. Se postula que la supresión de la

colonización intestinal por anaerobios podría favorecer el sobrecrecimiento por *Candida spp* y la translocación favorecida por neutropenia o mucositis inducida por quimioterapia [94]

Otras especies

Gracias a la mejoría de los métodos diagnósticos en el laboratorio de Microbiología, cada vez se identifican más especies de *Candida*. Aunque todavía son poco habituales, cada vez son mas comunes las infecciones producidas por distintas especies como *C. lusitaniae*, *C. dublinensis* o *C. guilliermondii* entre otras. Se debe realizar la identificación de la especie, no sólo por la información epidemiológica, porque pueden incidir en determinados grupos de pacientes sino fundamentalmente por presentar resistencias a antifúngicos con patrones muy distintos.

C. lusitaniae

Su aislamiento es infrecuente en comparación con otras especies. En el estudio Fungemyca que revisó la epidemiología de las infecciones por *Candida spp* en España, *C. lusitaniae* supuso el 0,94% de los aislamientos. [95]. Se han descrito infecciones en pacientes más jóvenes comparada con las producidas por *C. albicans*, se relaciona con neoplasias hematológicas y neutropenia y es importante tener en cuenta porque puede presentar resistencia frente a anfotericina B [96, 97]

C. guilliermondii

Se identifica principalmente en infecciones en pacientes hematológicos. En nuestro país supone el 0,65% de los aislados en candidemias. Sin embargo hay importantes variaciones geográficas, así en un estudio multicéntrico hecho en Latinoamérica, se encontró que el 1,45% de las candidemias estaban producidas por esta especie. Otro dato interesante es que pueden presentar resistencia a fluconazol y a equinocandinas [98, 99].

C. dubliniensis

Fenotípicamente es muy similar a *C. albicans*, por lo que puede confundirse con esta especie recomendándose la utilización de métodos moleculares para su identificación correcta. Este hecho hace que su incidencia no sea bien conocida. Se relación con infecciones orofaríngeas en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Produce infecciones en inmunocomprometidos y la mayoría de los aislados son resistentes a fluconazol. [100-102]

C. kefyr

Considerada como un patógeno emergente aunque la incidencia todavía es muy baja [103]. Un estudio reciente realizado en el hospital Johns Hopkins muestra que esta especie coloniza a pacientes con neoplasias hematológicas aunque la frecuencia de infecciones invasivas no es alta. Han observado un predominio estacional, con mayor colonización en los meses más cálidos considerando la posibilidad de que la fuente pueda estar relacionada con contaminación alimenticia [104].

Candidemia mixta

Se considera candidemia mixta a la detección de dos o más de una especies diferentes en hemocultivos, bien en el mismo hemocultivos o bien en extracciones realizadas en un intervalo de 72 horas. Algunos estudios excluyen para el análisis los episodios causados por más de una especie. No se considera una entidad frecuente y la información es escasa, la incidencia oscila entre 1,8 al 9,3% y permanece estable, aunque algunos episodios podrían pasar desapercibidos. Es sabido que los cultivos con crecimiento mixto pueden no detectarse cuando se utilizan los medios de cultivo convencionales, aconsejando la utilización de medios cromógenos para establecer el diagnóstico de especie [105, 106].

La especie más frecuentemente involucrada es *C. albicans* y las asociaciones más habituales son *C. albicans* más *C. glabrata* y *C. albicans* más *C. parapsilosis*. No se han encontrado claros factores de riesgo que se relacionen con este tipo de infección, pero algunos autores han identificado candidemias mixtas en pacientes con enfermedades de base graves, no oncológicas, con estancia en la Unidad e Cuidados Intensivos (UCI), uso de antimicrobianos, colonización de localización múltiple por *Candida spp* y mayor frecuencia de origen por infección asociada a catéter.

La mortalidad no es superior o incluso es menor a la mortalidad producida por una infección monomicrobiana. Sin embargo, el aislamiento de

especies con resistencia a antifungicos podría suponer un peor pronóstico.
[107-110]

Candidemia polimicrobiana

Esta es una entidad poco descrita para la que no existe una única definición. La mas utilizada es el aislamiento simultáneo de *Candida spp.* y bacterias en el mismo hemocultivos o bien en distintas extracciones realizadas en un periodo de entre dos a siete días [111, 112].

Hasta el 23% de las candidemias se asocian a bacteriemia aunque esta entidad podría estar infradiagnosticada dado la dificultad de crecimiento de *Candida spp.* en medios de hemocultivos no específicos cuando está sometida a la inhibición producida por el crecimiento bacteriano [113-115].

La mayor proporción de bacterias asociadas son cocos Gram positivos .Las implicaciones clínicas de las infecciones mixtas no son bien conocidas. Un estudio retrospectivo realizado en Seúl, que incluía 37 episodios ocurridos en 5 años, relacionó las infecciones mixtas con estancia hospitalaria prolongada, superior a siete semanas, y la existencia de shock séptico en el momento del diagnostico de la candidemia. Observaron un retraso en el aclaramiento de la candidemia tras el inicio de tratamiento antifúngico pero no demostraron que el pronostico fuese peor que en las candidemias monomicrobianas [111]. Bouza y cols. revisaron 139 episodios de infecciones mixtas, acontecidas entre 2000 y 2010. Observaron que la incidencia había aumentado significativamente pasando de un 11,8% de las

candidemias en 2000 al 22,9% en 2010, lo que suponía un incremento del 30% en un periodo de 10 años, llegándose a considerar como una enfermedad emergente. En comparación con las candidemias monomicrobianas, las infecciones polimicrobianas se producen en pacientes con enfermedades de base más graves, que están ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos u Onco- Hematológicas, con una puntuación en APACHE II más alta, en los que se han utilizado más antimicrobianos y presentación de shock séptico o fallo multiorgánico coincidiendo con la candidemia.

El pronóstico, no está bien aclarado, aunque algunas series muestran una mayor mortalidad, estos resultados no están confirmados por todos los autores. [111, 112, 116]

Manifestaciones clínicas

La sintomatología en la candidemia es muy inespecífica, el diagnóstico debe ser de sospecha en pacientes con factores de riesgo con o sin colonización por *Candida spp* de piel, mucosas y vía área, que suele preceder al desarrollo de enfermedad sistémica [117].

La aparición de fiebre, no es constante, puede ser el único signo de infección junto con taquicardia y signos de sepsis sin poder diferenciarse de una bacteriemia. En pacientes ingresados en UCIs puede manifestarse con shock séptico, fallo multiorgánico, que además se acompaña de una considerable mortalidad.

En los niños la sintomatología es diferente y puede presentarse con irritabilidad, somnolencia, apnea, distress respiratorio, distensión abdominal, intolerancia a la alimentación y trombopenia. En el niño inmunodeprimido puede aparecer con fiebre persistente, hipotensión y shock con fallo multiorgánico. [118, 119].

Otras manifestaciones como son las lesiones cutáneas son infrecuentes, tienen una presentación variable en función con la situación inmunológica del paciente siendo muy importante reconocerlas porque permiten realizar un diagnostico precoz. El examen histológico muestra elementos micóticos y puede preceder al crecimiento en hemocultivos. Aparecen, en torno al 13% de los casos y muestran un aspecto muy variado, como maculo pápulas rojo-purpúricas, nódulos, úlceras necróticas y asta abscesos subcutáneos. En ocasiones recuerdan a las lesiones de ectima gangrenoso [120, 121].

Se ha descrito afectación ocular hasta en el 16% de los pacientes con candidemia, son lesiones de corioretinitis, siendo la endoftalmitis mucho menos habitual en pacientes con diagnostico de candidemia que han comenzado con tratamiento antifungico. La inoculación hematógena suele ser precoz aunque no siempre es posible detectarla en las primeras exploraciones. Se relacionan más con *C. albicans* y la persistencia de la candidemia suele ser mas prolongada [122].

En muchas ocasiones se realiza el diagnostico de candidemia y se conoce la infección en la necropsia [123]. Para intentar mejorar el pronostico realizando un diagnostico clínico precoz y un inicio rápido de tratamiento antifúngico empírico, se han desarrollado escalas de puntuación para

predecir el riesgo de candidiasis invasiva. El más utilizado es el “Candida score” que valorando cuatro ítems, colonización multifocal por *Candida spp.*, dos o mas aislamientos no contiguos de la misma o distinta especie, tratamiento con nutrición parenteral, cirugía previa y presencia de sepsis grave establece un sistema de puntuación sencillo con un elevado valor predictivo negativo [124, 125].

Diagnostico

Métodos de diagnóstico dependientes del cultivo :

El diagnostico de certeza se basa en la realización de hemocultivos. Aunque ésta continúa siendo la técnica de referencia, la sensibilidad puede ser muy baja, el inóculo puede ser tan pequeño como menor de una célula/ml en la mitad de las candidemias [126]. Estudios de necropsias que incluyen la realización de hemocultivos postmortem, efectuados fundamentalmente en pacientes con neoplasias hematológicas, ponen de manifiesto una sensibilidad del 50% e incluso puede ser tan baja como del 20% en la detección de *C. albicans* en pacientes que han recibido profilaxis con fluconazol [127, 128].

Las técnicas diagnosticas han cambiado a lo largo de los últimos décadas y se han determinado el volumen de extracción de sangre, la dilución y el número de hemocultivos recomendados para obtener una mayor rentabilidad. Idealmente, se deben realizar tres venopunciones de 20 ml en diferentes zonas, en un periodo de 30 minutos e inocularlo en frascos de aerobios y anaerobios e incubarlos al menos durante cinco días. En

pacientes en condiciones especiales se puede disminuir el volumen [129-132].

Los métodos de procesamiento de los hemocultivos convencionales o manuales que se desarrollaron el siglo pasado se basaban en la detección del crecimiento bacteriano por visualización directa de los frascos. La mayoría crecían en la primera semana pero algunos microorganismos, entre ellos los hongos, precisaban de más tiempo, lo que obligaba a guardar los frascos hasta cuatro semanas. Este método daba lugar a falsos positivos y negativos y sobretodo a un importante retraso diagnóstico. El método de lisis centrifugación, mejoró mucho la sensibilidad sobretodo para hongos, el tiempo de crecimiento es más corto y permite hacer recuento de colonias pero es una técnica más laboriosa y pueden producirse contaminaciones.

Los sistemas automáticos tanto los radiométricos que utilizaban el C14 como los no radiométricos precisan un tiempo de incubación más corto y permiten una detección mucho mas rápida del crecimiento bacteriano y de las levaduras [133]. En la actualidad se utilizan los métodos automáticos de monitorización continua que evitan cualquier manipulación y alertan inmediatamente de los resultados positivos, algunos de ellos disponen de frascos específicos para levaduras como el Mycosis IC/F® (Becton Dickinson) tienen una distinta sensibilidad.

El tiempo de crecimiento en los hemocultivos puede variar según las especies de *Cándida spp* . En un estudio poblacional danés se objetivó un tiempo medio de incubación de dos días, con un rango de 0 a 10, pero el tiempo fue distinto según la especie. *C. tropicalis* o *C. krusei* crecieron

después de una media de incubación de un día (rango de 1-3 días, 1-4 días respectivamente), las especies de *C. albicans*, *C. glabrata*, o *C. parapsilosis* precisaron 3 días de incubación y los hemocultivos por *C. glabrata* fueron positivos a partir del cuarto día [115].

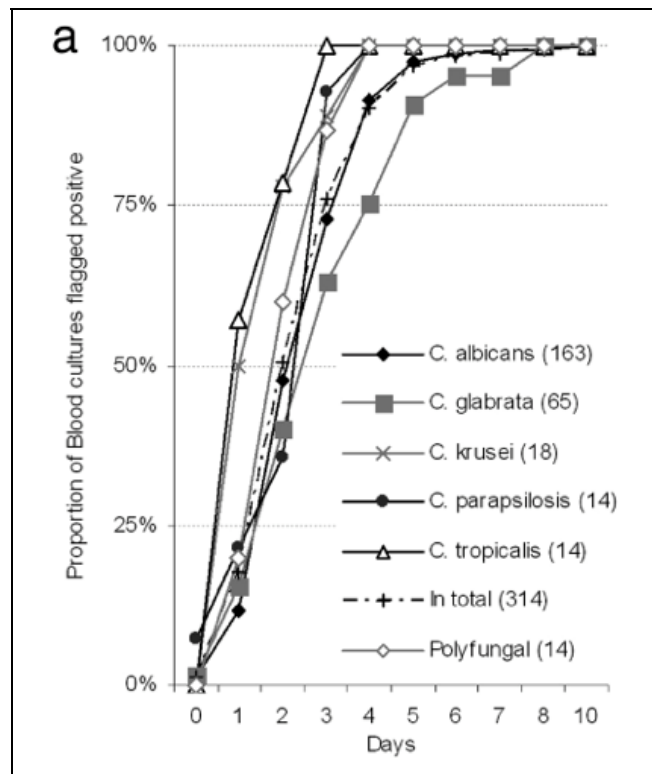


Figura 1. Tiempo de crecimiento en hemocultivos según la especie de Candida. [115]

Para la identificación fenotípica existen agar cromogénicos, paneles enzimáticos o bioquímicos que requieren tiempo y en ocasiones los resultados no son concluyentes.

Por tanto la utilización de métodos diagnósticos basados en el cultivo suponen como mínimo 2 horas de tiempo para obtener el crecimiento y dos o tres días más para conseguir la identificación. Se han desarrollado diversas técnicas de biología molecular para acortar este proceso.

La utilización de métodos de hibridación in situ fluorescente, utilizando una sonda híbrida de ácidos nucleicos y péptidos (PNA-FISH) permite identificar y diferenciar especies de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, en hemocultivos crecidos y únicamente precisa de unas horas [134, 135].

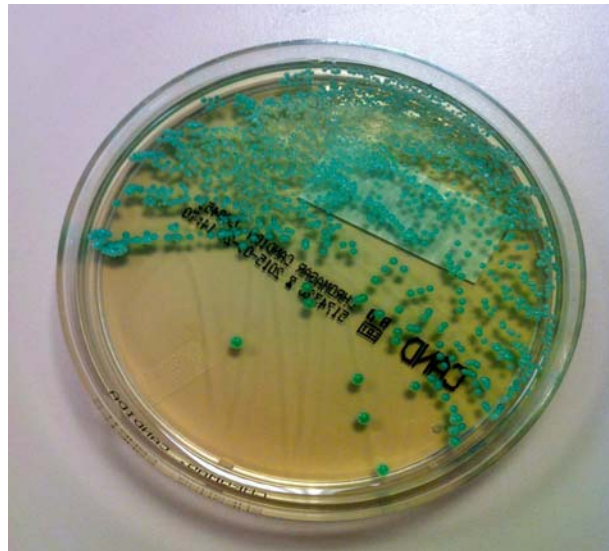


Figura 2. Crecimiento de *C. albicans* en Chromo-agar



Figura 3. Cultivo mixto de *C. albicans* y *C. glabrata* en Cromo-agar

Otra técnica, el MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight) identifica proteínas de microorganismos intactos y las compara con bases de datos de secuencias de proteínas, la aplicación de esta técnica a hemocultivos crecidos con *Candida spp*, permite identificar en pocos minutos a más del 90% de las especies mas frecuentes en la práctica clínica [136, 137].

Métodos no dependientes del cultivo:

Se incluyen la reacción en cadena de la polimerasa, la antigenemia de galactomanano, detección de anticuerpos por Western blot y de metabolitos D-arabinitol y beta D glucano

Beta D glucano

Polisacárido componente de la pared celular de los hongos, particularmente de *Candida spp.*, numerosos estudios han mostrado la utilidad de la detección de este antígeno en el diagnostico precoz de candidemia. En pacientes hematológicos se ha demostrado que se puede adelantar el diagnostico de infección fúngica invasora una media de 10 días con respecto a métodos convencionales y las determinaciones seriadas aumentan la especificidad [138-140]. Un meta-análisis reciente mostró que la determinación de beta D glucano alcanza una sensibilidad de 76,8% y especificidad de 85,3% [141]

La sensibilidad del test Beta d glucano no se afecta por el tratamiento con antifúngicos. Se producen falsos positivos en pacientes sometidos a hemodiálisis por el uso de filtros con celulosa, tratamientos con inmunoglobulinas, gasas de algodón utilizadas en procedimientos

quirúrgicos y con algunos antibióticos betalactámicos [142-144]. También pueden obtenerse falsos positivos, títulos más elevados, en niños que únicamente están colonizados por *Candida spp* o en pacientes con bacteriemia [145, 146].

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

La PCR puede proporcionar resultados positivos, con días de anterioridad a los resultados de los hemocultivos pudiendo comenzar un tratamiento dirigido al cabo de seis horas siguientes al inicio de la sepsis [147] [148]. La PCR necesita un umbral de inóculo muy bajo para conseguir la detección de *Cándida* 5 a 0.22 células/mL [149].

Un estudio de casos y controles en el que se compara la realización de hemocultivos, Beta D glucano y PCR para el diagnóstico de candidemia e infección invasiva, se muestra que la PCR en plasma o suero es más sensible que el beta D glucano en el diagnóstico de candidiasis invasiva, 80% frente a 56%, con especificidad similar 70% frente a 73%. Ambos tests fueron semejantes en el diagnóstico de candidemia 59% frente a 68%. La combinación de hemocultivos con PCR o con Beta d glucano alcanzó una sensibilidad del 98% y del 79% respectivamente [150]

Existe poca información sobre la utilidad de PCR en el diagnóstico de candidemia mixtas, un estudio con un número reducido de casos obtiene un 18,5% de infecciones mixtas que es una incidencia muy superior a la obtenida por hemocultivos [151] .

Entre los inconvenientes de la técnica esta los riesgos de contaminación y la falta de estandarización. La utilización de PCR como método

diagnostico precisa de la realización de estudios mas amplios y de un consenso para establecer cual debe ser su posición.

T2Candida:

Nueva técnica basada en nanotecnología y resonancia magnética que utiliza una reacción cadena de la polimerasa, amplificar el ADN de *Cándida*, posteriormente se une a nanoparticulas que se agrupan y cambian la señal T2 de la muestra de sangre. Este método es capaz de detectar candidemia con inculo muy bajo, a partir de una sola unidad formadora de colonias/ mL, desarrollado por T2 Biosystems en 2013 [152]. Un reciente ensayo clínico compara este método diagnostico con el procesamiento habitual de 1.801 muestras de hemocultivos, obteniendo una identificación completa de cinco especies distintas, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. parapsilosis* en un tiempo medio de $4,4 \pm 1$ horas. La sensibilidad global fue del 91,1% y la especificidad dl 99,4%. Los limites de detección fueron entre 1-3 ufc/mL según la especie. El tiempo requerido para descartar candidemia fue de unas 4 horas [153].

Tratamiento. Resistencia a anti fúngicos

Hasta hace años, la anfotericina B convencional fue el único fármaco disponible para el tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras, su utilización esta condicionada por la importante nefrotoxicidad que produce, causando insuficiencia renal aguda hasta en el 50% de los casos. [154]. Las formulaciones lipídicas que aparecieron posteriormente aunque causan menos toxicidad renal, no han logrado mejorar los efectos

adversos derivados de la infusión y son mucho más caras [155, 156]. *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii* y *C. glabrata* pueden desarrollar resistencia a anfotericina y también se han detectado cepas de levaduras con mecanismos de resistencia no bien conocidos aunque es muy infrecuente [157-160]. En general, únicamente se recomienda como tratamiento alterativo en las candidemias [48, 161].

Dentro de los triazoles, fluconazol es un fármaco poco tóxico y con muy buen perfil farmacocinético que demostró su eficacia frente a anfotericina B en candidemia en varios ensayos clínicos [162-164]. Se ha utilizado ampliamente no solo como tratamiento si no también como profilaxis sobretodo en pacientes con neoplasias hematológicas. Como ocurre con los antibióticos, este hecho ha contribuido a que aparezcan resistencias y a cambiar la epidemiología de las infecciones producidas por *Candida spp.* Aunque conociendo la especie, la susceptibilidad a antifúngicos puede ser predecible, las cepas aisladas individualmente pueden tener patrones de sensibilidad distintos [165].

Los comités EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) y CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) han establecido puntos de corte similares para interpretar la sensibilidad a antifúngicos de las levaduras. (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ [166, 167]. Para *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* se consideran sensibles a fluconazol con CMI ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ y las CMI 4 $\mu\text{g/ml}$, de sensibilidad intermedia o dependiente de la dosis. Para *C. glabrata*, no hay suficientes evidencias para establecer un punto de corte, puede tener una

sensibilidad intermedia y aparecer resistencia en el curso de tratamiento con fluconazol. *C. krusei* es intrínsecamente resistente a fluconazol por una alteración en citocromo p450.

Datos epidemiológicos recogidos en Italia en 2011, en un hospital terciario, mostraban una resistencia a fluconazol de 12,6% según criterios de CLSI y 16,4% según EUCAST. En un estudio multicéntrico reciente realizado en UCIs españolas, se estudiaron 168 candidemias y de acuerdo a los puntos de cortes de EUCAST encontraron que el 20,8% de los aislados de *Candida spp* eran resistentes a fluconazol, el 12.2% de *C. parapsilosis* y el 10% de *C. tropicalis* fueron intermedios o resistentes con una CMI ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$.

Voriconazol ha mostrado su eficacia frente a anfotericina B en pacientes no neutropénicos con candidemia, con mejor tolerancia [168]. Se han producido fracasos de tratamiento en frente a cepas de *C. glabrata* resistentes a fluconazol o con exposición previa por lo que es necesario confirmar la sensibilidad a voriconazol antes de utilizarlo en estas situaciones [169] Con respecto a *C. krusei*, Voriconazol se une más eficazmente al citocromo p 450 y muestra mejor sensibilidad. Un gran estudio multicentrico sobre *C. krusei* realizado entre 2.001 y 2.005 mostro una sensibilidad a voriconazol entre 75% a 925 según las zonas geográficas [170].

Se ha observado una mayor resistencia a fluconazol y voriconazol de *Candidas* no albicans no solo en pacientes que han recibido profilaxis, sino también en pacientes que han recibido quimioterapia, en sujetos de mayor edad, más susceptibles a infecciones y que reciben más

antimicrobianos de amplio espectro que a su vez favorecen la resistencia a antifúngicos [23].

Las equinocandinas, son lipopéptidos fármacos que actúan como inhibidores no competitivos de la síntesis de beta 1-3 glucano, ocasionando una interrupción de la estructura normal de la pared celular de las levaduras, lo que conlleva a inestabilidad osmótica y muerte celular. Se dispone de tres fármacos, caspofungina, anidulofungina y micafungina. Son activas frente a *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* y *C. kefyr* con concentración mínima inhibitoria inferiores a anfotericina B o triazoles. Sin embargo para *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii* las CMI son mayores [171]. Este hecho hace que se debata la eficacia de equinocandinas frente a *C. parapsilosis*. Aunque en ensayos clínicos en los que se comparan caspofungina o micafungina frente a anfotericina B liposomal, se ha visto que no existen diferencias significativas en la respuesta clínica, si se ha observado una mayor persistencia en la candidemia durante el tratamiento con caspofungina comparado con anfotericina [172, 173]. Igualmente en un estudio que comparaba anidulofungina frente a fluconazol, la erradicación fue superior con este último [174].

Las resistencias a equinocandinas son raras pero se han descrito mutaciones en regiones del gen FKs1 que confieren resistencia los tres fármacos [175, 176]. Recientemente, el estudio multicéntrico CANDIPOP realizado en pacientes ingresados en UCIs mostro una resistencia a anidulofungina de 1.1% de *C. albicans*, 4.5% para *C. glabrata* y la CMI 90

de equinocandinas frente a *C. parapsilosis* fue mayor que en el resto de las especies de *Candida* [17].

Las equinocandinas son bien toleradas, se han descrito pocas interacciones farmacológicas y se recomiendan en las guías de práctica clínica como el tratamiento de elección en las candidemias en adultos con un nivel y grado de evidencia AI [161].

Otros fármacos

La utilización de estatinas podría tener un efecto beneficioso sobre la mortalidad. Un estudio multicéntrico retrospectivo realizado en seis hospitales terciarios de España, Argentina y Brasil, que incluyó 326 candidemias, demostró que la mortalidad precoz, la observada en los 5 primeros, de los pacientes que estaban recibiendo tratamiento crónico con estatinas 13,5% fue menor que en el resto de los pacientes, 4,5% frente a 17% . Tras ajustar también por Propensity Score, las estatinas mostraron una probabilidad de menor mortalidad, estadísticamente significativa ($p=0.014$). Los autores atribuyen este hecho a los efectos pleiotrópicos de las estatinas, esto propiedades antiinflamatorias, anticoagulantes, y antioxidantes así como a un efecto antifúngico directo sobre la síntesis del ergosterol [177].

Mortalidad

La mortalidad que se produce por candidemia es superior a la que ocurre en la bacteriemia causada por cualquier otro microorganismo [2]. Las tasas

son muy variables según zonas geográficas y según distintos hospitales. La mortalidad cruda en centros europeos puede oscilar entre el 33,6% y el 51%. Peman y cols. realizaron un estudio multicéntrico español en el que se recogieron 290 episodios de candidemias y observaron una mortalidad cruda del 40% [65].

Se conocen también importantes diferencias dependiendo de las enfermedades de base, siendo peor el pronóstico en pacientes críticos, inmunodeprimidos u oncohematológicos en comparación con la mortalidad descrita en unidades quirúrgicas o en servicios médicos [178-180].

No existe unanimidad en el momento en el que se mide la mortalidad y las cifras pueden ser muy dispares. Hay estudios que incluyen a todo tipo de pacientes y observan cuál es el desenlace a los 30 días mientras que otros determinan la mortalidad precoz que en general definen como la que ocurre en la primera semana o en los primeros tres días tras la obtención de los hemocultivos positivos. Un estudio multicéntrico realizado en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados intensivos observó que la mortalidad precoz, a los siete días del episodio de candidemia, era del 16,5% y la tardía, a los 30 días, del 47% [71].

Existen una controversia en cuanto a cual es la verdadera mortalidad atribuible a la candidemia, fundamentalmente en el grupo de pacientes críticos. En una revisión sistemática de la literatura en la que se compararon pacientes con candidemia con pacientes controles, se incluían pacientes trasplantados, ingresados en UCIs y en plantas de

hospitalización convencional, se observó que la mortalidad atribuible oscilaba entre el 5 al 71% [181].

Aunque algunos autores han identificado la candidemia como factor independiente de mortalidad de pacientes ingresados en UCIs muchos otros consideran que esta condicionada por la gravedad de la enfermedad en si, valorada por APACHE II, en el momento del diagnóstico [71, 182, 183]. Blot y cols observaron que los pacientes con candidemia nosocomial ingresados en UCIs, presentaron una mortalidad cruda del 48% mientras que la atribuible fue del 5% interpretando que la mortalidad atribuible a candidemia realmente no es significativa en aquellos sujetos en los que la gravedad de su enfermedad condiciona per se mal pronóstico [184]. En la misma línea se ha comunicado que la situación de la enfermedad en pacientes hematológicos influye negativamente en el pronóstico, indicando que la aparición de candidemia en estos pacientes no es mas que un signo de enfermedad avanzada [18].

Con respecto a la influencia de la fuente de la infección como factor pronóstico, existen estudios que no muestran diferencias en la evolución de candidemias asociadas a infección por catéter o de cualquier otro origen, mientras que otras publicaciones señalan que la candidemia de origen abdominal es un factor independiente que se asocia a mortalidad precoz [71, 185].

La edad de los pacientes, también puede influir en la supervivencia, ésta puede ser menor en pacientes ancianos por mayor gravedad de la infección y por retraso de tratamiento antifúngico [23].

Numerosas publicaciones han demostrado que el tratamiento adecuado disminuye la mortalidad aunque algunos de ellos definen tratamiento adecuado no solo la utilización correcta antifúngicos sino además a la retirada del catéter [15, 165, 186]. Considerando únicamente la correcta prescripción de antifúngicos, no siempre se relaciona con un mejor pronóstico, como se ha visto en pacientes críticos. Marriott y cols. realizaron un estudio multicéntrico de ámbito nacional en Australia, que recoge todos los episodios de candidemia ocurridos en pacientes no neutropénicos ingresados en UCIs y muestran una mortalidad cruda de 56% a los 30 días que se relaciona con factores propios del huésped y que no se ve influida por la administración de antifúngicos, ni por la dosis ni por el momento de inicio del tratamiento [187, 188]. En esta misma línea, una publicación reciente, realizada en un hospital terciario en Taiwan, que analizaba retrospectivamente la epidemiología y el pronóstico de las candidemias ocurridas en dos periodos distintos, en 2002 y en 2010 observaron una mortalidad de 45,9% y 44,4% respectivamente independientemente del tratamiento antifúngico utilizado [189].

Tampoco existe unanimidad con respecto a al momento idóneo en el inicio del tratamiento. Morrell y cols demostraron cómo se incrementa la mortalidad si no se inicia dentro de las 12 horas siguientes a la extracción de los hemocultivos. Garey y cols, realizaron un estudio multicéntrico y observan que más del 70% de los pacientes no recibe tratamiento en el momento adecuado, que la mortalidad es del 15,4% cuando se el tratamiento comienza cuando se realiza la extracción de los hemocultivos, se incrementa a 23,7% si el tratamiento comienza durante el primer día,

36.4% si se comienza sí es el segundo día y 41% en el tercer día [190]. Por el contrario Grim y cols , estudian más de 400 pacientes con candidemia y no observan beneficios en la supervivencia, a los 30 días, entre empezar tratamiento antifungico correcto antes o después de las primeras 72 horas después de la toma de hemocultivos. Aunque quizás este periodo de tiempo sea demasiado prolongado como para ser considerado tratamiento precoz, sin embargo si demuestran una mejor supervivencia en los pacientes que reciben al menos 24 horas de tratamiento eficaz en el grupo considerado tratamiento precoz 27% de mortalidad frente a 40% [191].

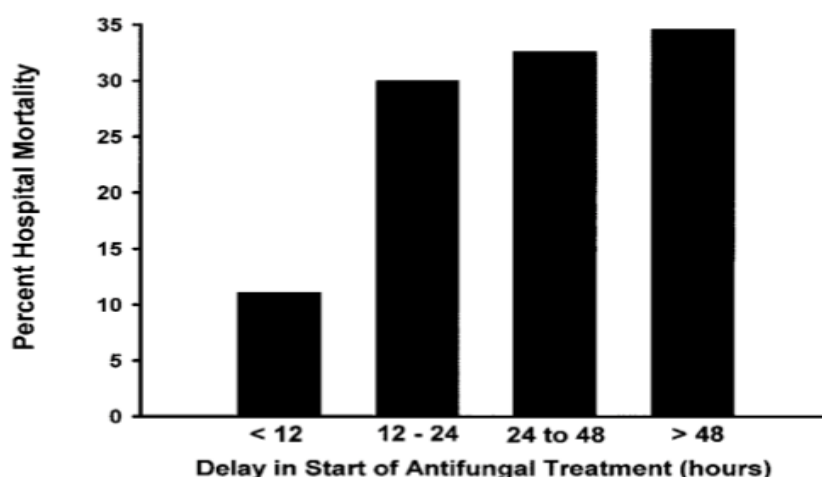


Figura 4. Relación entre mortalidad hospitalaria e inicio de tratamiento antifúngico tras la extracción de hemocultivos [186]

Con el objetivo de disminuir la mortalidad de estas infecciones se ha recomendado la utilización de profilaxis con azoles en pacientes hematológicos para disminuir la incidencia de candidemia y además el tratamiento preventivo, esto es, el inicio de tratamiento anti fúngico en pacientes neutropénicos con fiebre, que están recibiendo tratamiento antibacteriano y en los que se sospecha de infección fúngica pero no se

tiene la confirmación [192]. No obstante, como ya se ha comentado, esta estrategia puede seleccionar aislados no susceptibles a fluconazol e incrementar las infecciones por especies de *Cándida* no albicans [28, 165]. Además de la morbilidad y mortalidad que produce la candidemia, se incrementan significativamente la estancia media y se incrementan los costes de hospitalización [193]. Un estudio retrospectivo de casos y controles realizado en 2005 en hospitales de Baltimore y Connecticut sobre un amplio número de pacientes con candidemia muestra que el tratamiento antifúngico adecuado supone un aumento en la estancia media entre 3 y 13 días y un incremento en los costes de hospitalización 6.000 a 29.000 dólares y de 3.000 a 22.000 dólares respectivamente. Si se hace una extrapolación a toda la población de EEUU, con una incidencia global de candidemia en torno a un 8/100.000 habitantes, asumiendo que el 65% recibiría al menos 7 días de tratamiento, el exceso de coste al año por candidemia tratada durante siete días sería de 44 a 320 millones de dólares [194]. Otro estudio, con un diseño distinto, realizado en EEUU con el objetivo de determinar la mortalidad atribuible y el coste económico de la candidemia, analiza datos de dos registros nacionales Nationwide Inpatient Survey 2000 que incluye una muestra del 20% de los ingresos hospitalarios correspondientes a 28 estados y el 2000 Kid's Inpatient Database, que recoge el 80% de los ingresos pediátricos de 27 estados, concluye que el gasto atribuible a una candidiasis invasiva en un neonato se estima en 65.058-119.474 dólares por episodio, y en un adulto, 33.604- 45.602 dólares/episodio [195].

CARENCIAS DE LA LITERATURA

En las siguientes líneas recogemos algunas de las carencias de la literatura que nos han parecido más importantes y que han motivado los objetivos de esta tesis sobre aspectos epidemiológicos, manifestaciones clínicas y problemática relacionada con el catéter.

1. Existen numerosos estudios epidemiológicos sobre candidemia efectuados en escenarios muy diversos; sobre registros poblacionales, en hospitales con diversos niveles de complejidad, sobre grupos de pacientes con determinadas enfermedades de base o bien sobre alguna determinada especie de *Candida*. Están elaborados con distintos diseños, utilizan diferentes denominadores y por lo general analizan cortos periodos de tiempo, no obstante coinciden en señalar que la incidencia de la candidemia está en aumento.

La magnitud del incremento descrito podría obedecer a diferentes motivos, como son, que existe un mayor grado de alerta y mayor sospecha diagnóstica, una mejoría en las técnicas en el laboratorio de Microbiología o una mayor demanda de realización de hemocultivos.

La revisión de la literatura muestra que no se dispone de información que proporcione una mayor perspectiva en el tiempo que incluya un

importante número de episodios de candidemia sobre pacientes no seleccionados, diagnosticados y tratados por un mismo equipo de profesionales, de acuerdo con una misma metodología que nos pueda proporcionar una interpretación más realista sobre los cambios de incidencia.

2. La candidemia es una infección principalmente nosocomial con una mortalidad global que oscila entre el 29-76%, pudiendo llegar la mortalidad relacionada con la infección de hasta el 49%. La evolución clínica depende no sólo de la adecuación del tratamiento sino de la gravedad de las enfermedades de base y del estado clínico del paciente [2, 194, 196, 197].

Se ha dicho que es una enfermedad relacionada con el progreso médico, que refleja los adelantos de las tecnologías durante las últimas décadas y diversos estudios han mostrado que los nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos apenas han producido modificaciones relevantes en la mortalidad [6, 7, 14, 48, 198].

Es necesario conocer si se ha producido algún cambio en los factores de riesgo de mortalidad de acuerdo a datos clínicos recientes y analizar si las modificaciones en el abordaje de la candidemia en distintos periodos de tiempo han tenido alguna repercusión en el pronóstico.

3. Las recomendaciones sobre el manejo de la candidemia en pacientes con catéter vascular incluyen la retirada del mismo cuando existe evidencia de

que éste es la causa de la infección o bien cuando no se conoce el foco [44, 48, 161]

Hay publicaciones que demuestran que la retirada del catéter en las siguientes 72 horas al diagnóstico de candidemia tiene importancia pronóstica, no sólo en la candidemia por catéter sino también en la candidemia primaria. Sin embargo hay otros autores que ofrecen resultados contradictorios. Además, hay que considerar que en la mayoría de los estudios se incluyen como candidemia primaria infecciones que en realidad están producidas por catéter pero en las que no se dispone de cultivo del mismo [18, 27, 50, 80, 185, 199] [200, 201]

Es preciso identificar de manera precisa los pacientes con infección por catéter y diferenciarlos de los que tienen candidemia de otro origen así como de los que presentan realmente una candidemia primaria para poder analizar el impacto que produce la retirada del catéter según el tiempo en que se realiza y ver si tiene importancia pronóstica en relación con el foco de la candidemia.

OBJETIVOS

1. Evaluar de los cambios epidemiológicos de las candidemias ocurridas en un hospital general a lo largo de treinta años.

Determinar si se ha producido un incremento real en la incidencia ajustado por el número de ingresos hospitalarios, el número de extracciones de hemocultivos y las técnicas de laboratorio empleadas.

2. Analizar los cambios producidos en los factores de riesgo de la candidemia, las manifestaciones clínicas y en los factores de riesgo de mortalidad durante treinta años en pacientes atendidos en un solo centro hospitalario. Valoración del tiempo como factor pronóstico.

3. Estudiar las manifestaciones clínicas y la evolución de las candidemias relacionadas con el catéter y las de otro origen, incluyendo candidemias primarias con cultivo de catéter sin aislamiento de *Candida spp.*

Valorar el impacto del tiempo en que se realiza la retirada del catéter vascular, buscando diferencias en el pronóstico en pacientes cuyo origen de la candidemia fue el catéter u otro distinto

DEL OBJETIVO 1:

EPIDEMIOLOGIA DE LAS CANDIDEMIAS EN UN HOSPITAL GENERAL DURANTE UN PERIODO DE TREINTA AÑOS.

El objetivo principal es describir la visión de treinta años de candidemia en un hospital general.

Observar los cambios epidemiológicos ocurridos, las variaciones en la distribución de las especies y en los patrones de resistencia a antifúngicos. Determinar si se ha producido un aumento real en la incidencia y si está relacionado con el número de ingresos hospitalarios, número de extracciones de hemocultivos así como con las modificaciones realizadas en los procedimientos diagnósticos en el laboratorio de Microbiología a lo largo del tiempo.

Material y métodos

Características del centro

El hospital General Universitario Gregorio Marañón, es un complejo hospitalario docente que dispone de todos los servicios médicos y

quirúrgicos de un hospital general, con un servicio de cirugía de referencia muy activo, un amplio programa de trasplantes que incluye corazón, hígado y riñón, con tres unidades de cuidados intensivos de adultos (médica, quirúrgica y de cirugía cardíaca) con un total de 42 camas. Incluye también un hospital oncológico, hospital obstétrico-ginecológico, hospital pediátrico con una UCI pediátrica y Unidad de neonatos y además sirve como hospital penitenciario. Carece de Unidad de quemados.

El número de camas era de 2.500 pero se redujo a unas 1.670 aproximadamente. Entre los años 1985 a 2014 se atendió a una población entre 650.000 a 750.000 habitantes.

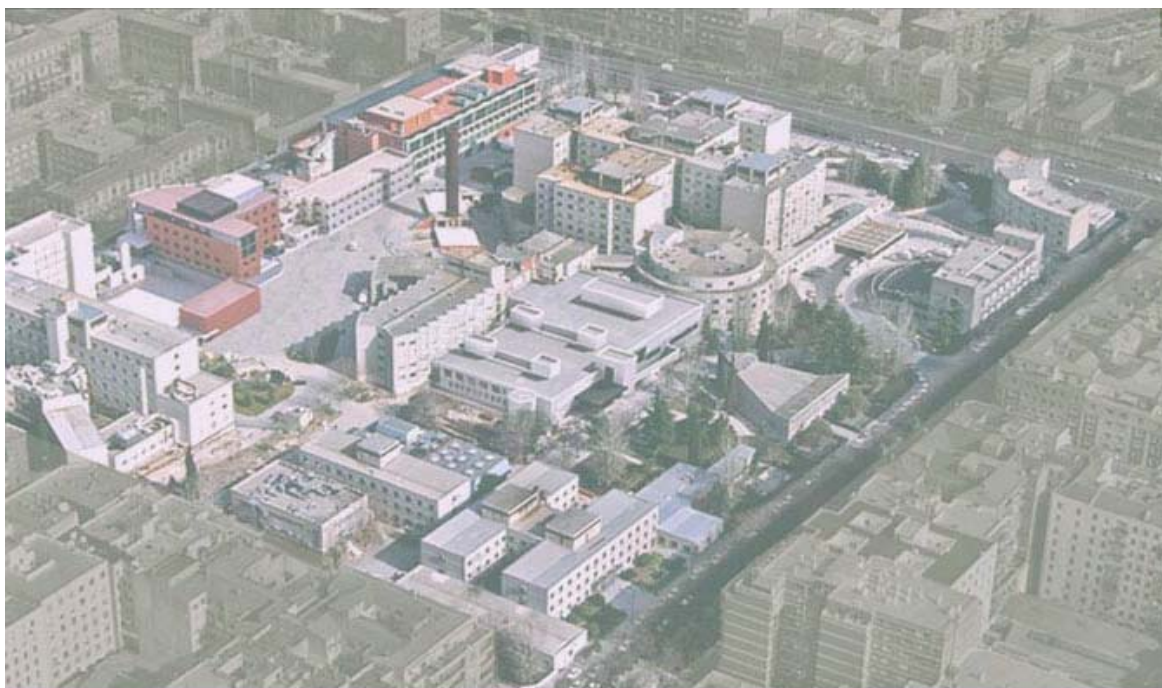


Figura 1. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Diseño del estudio

Periodo de estudio

Se incluyeron todos los hemocultivos procesados desde el 1 de enero de 1985 hasta el 31 de diciembre de 2014.

Sistema de hemocultivos

Desde enero de 1985 hasta abril de 1986 los hemocultivos se procesaron con el sistema Vacutainer System (Becton Dickinson Co, Rutherford, NJ) con lectura manual, se utilizó naranja de Acridina y el periodo de incubación era de 7 días, prolongándose a 30 días para las sospechas de endocarditis, brucelosis o micosis. Desde mayo de 1986 hasta octubre de 1995, el sistema manual se cambió a un procedimiento semiautomático, BACTEC-NR 640 (Johnston Laboratories). El periodo de incubación se estableció en 5 días cuando la lectura era inferior a 30U, de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Desde noviembre de 1995 hasta 2011, se cambió al sistema automático BACTEC-9240 (Becton Dickinson Microbiology System) para la incubación de las botellas de hemocultivos, agitándose continuamente durante cinco días. Desde el año 2011 se utilizó BACTEC FX System hasta el final del estudio en diciembre de 2014. A todos los frascos sospechosos de crecimiento, se les realizó tinción de Gram y subcultivos en las placas de agar sangre, agar chocolate con Iso vitalex y agar Brucella. Si el Gram mostraba levaduras, se incluían además una placa de Saboureaux con

cloranfenicol y una placa de Chrom-agar. Las levaduras se identificaron utilizando el API ID 32C (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) [202, 203]

Definiciones

Hemocultivo: Habitualmente referido a un solo set de hemocultivos, es el volumen de sangre obtenido en condiciones de asepsia que se inocular en uno o más frascos para aislamiento microbiológico.

Episodio de candidemia: Se consideró como episodio de candidemia si un paciente tenía al menos un hemocultivo positivo para *Candida spp.* obtenido de una vena periférica [204].

Se incluyó un episodio de candidemia por cada paciente, no el número de hemocultivos positivos. Las candidemias aisladas en sangre a lo largo de una semana se consideraron como un único episodio.

Candidemia mixta: Se definió como el aislamiento de dos o más especies diferentes en hemocultivos en el mismo episodio de candidemia.

Candidemia polimicrobiana : Crecimiento simultáneo de *Candida spp.* y bacterias en el mismo episodio.

Análisis estadístico

Se efectuó a partir de una única base de datos, mantenida prospectivamente por un miembro del staff del Servicio de Microbiología desde el inicio del periodo de estudio.

En la base incluyó la siguiente información: Identificación del paciente, unidad de admisión, fecha de la extracción de hemocultivos, número de

hemocultivos obtenidos, microorganismo identificado y susceptibilidad a antifúngicos.

La incidencia global obtenida, se expresa como episodios de candidemia por 1.000 ingresos hospitalarios y por 1.000 extracciones de hemocultivos.

La evolución de las variables a lo largo del periodo del estudio se ajustaron las tasas con modelos de Poisson. En estos modelos se obtiene la tendencia anual por razones de tasas de incidencia junto a sus intervalos de confianza. Para estimar la pendiente de cambio anual de número de ingresos y extracciones se realizaron modelos de regresión lineal.

Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo. El análisis se realizó con el programa estadístico STATA (ver 12 College Station, TX: StataCorp LP) y SPSS (ver.20 IBM, SPSS, Chicago, IL)

Resultados

Durante los 30 años incluidos en este estudio, se realizaron 1.563.242 ingresos hospitalarios en nuestro hospital (media 52.108 ingresos/año) con una pendiente de incremento anual de 312 ingresos (IC 95%: 89,89-534,50, $p = 0,008$). El número de extracciones de hemocultivos procesados fue aumentando y pasó de 299 hemocultivos/1.000 ingresos en el año 1985 a 818,2 hemocultivos /1.000 ingresos en el año 2014. La pendiente de incremento anual fue de 1.072,16 extracciones (IC 95%: 873,60 - 1.270,72; $p < 0,001$)

Se obtuvo crecimiento significativo de microorganismos en 41.229 hemocultivos correspondientes a 33.159 pacientes. La incidencia de bacteriemia significativa por 1.000 ingresos evolucionó de 16,0 en 1985 a

30,9 en 2014, mostrando un incremento anual de 1,15% de la tasa de bacteriemia significativa por 1.000 pacientes ajustada por el número de extracciones. (IRR 1,011 IC 95%: 1,009-1,013, $p < 0,001$) (Tabla 1)

El crecimiento de hongos en hemocultivos supuso el 3% de todos los cultivos significativos. Se detectaron 1.514 episodios de fungemia durante el periodo de estudio, en 1.406 de ellos se aisló *Candida spp.*

Tabla 1. Ingresos hospitalarios y hemocultivos realizados durante 1985-2014

Año	Nº Ingresos	Nº Extracciones	Extracciones/ 1.000 ingresos	Bacteriemia Significativa	BS/ 1.000 ingresos
1985	49.332	14.736	299	788	16
1986	50.365	15.590	309.5	770	15.3
1987	49.367	16.051	325	809	16.4
1988	48.558	16.950	349	840	17.3
1989	47.789	18.982	397	1.005	21
1990	46.443	21.352	460	1.075	23.1
1991	45.792	23.629	516	978	21.4
1992	45.565	25.290	555	1.038	22.8
1993	48.582	27.807	572	1.130	23.3
1994	48.275	28.496	590	1.053	21.8
1995	47.972	29.574	616,5	1.265	26.4
1996	49.687	28.292	569	1.388	27.9
1997	51.604	30.467	590	1.326	25.7
1998	50.371	29.309	582	1.306	25.9
1999	49.097	28.426	579	1.262	25.7
2000	50.863	28.912	568	1.365	26.8
2001	52.249	31.879	610	1.396	26.7
2002	52.889	34.285	648	1.557	29.4
2003	54.781	38.796	708	1.612	29.4
2004	61.299	40.713	664	1.642	26.8
2005	62.773	44.187	706	1.771	28.5
2006	65.681	47.101	720	2.039	31.2
2007	67.882	51.753	762	2.234	32.8
2008	58.724	47.338	806	1.944	33
2009	53.433	46.659	873	1.824	34.1
2010	55.137	39.950	724,5	1.644	29.8
2011	52.911	41.483	784	1.645	31.1
2012	49.336	40.002	809.4	1.500	30.3
2013	48.247	37.571	778.7	1.531	31.7
2014	48.238	39.467	818.2	1.492	30.9
M. anual	52.108	32.168	599	1.374,3	23,3
B (IC 95%)	312 (89,89- 534,50)	1.072,16 (873,60-1270,72)	-----	36,70 (27,73- 45,66)	-----
IRR (IC 95%)	-----	-----	1,029.275 (1,029.026- 1.029.523)	-----	1,011 (1,009 - 1,013)
P	0,008	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Nº de ingresos: Número de ingresos hospitalarios. *Nº de extracciones* : Número de extracciones de hemocultivos. *BS*: Bacteriemia significativa. *M. anual*: Media anual. *IRR*: razón de tasa de incidencia, *B* : pendiente de incremento anual

Las candidemias representaron una media anual de 0,89 episodios por 1.000 ingresos. En el año 1985 la incidencia fue de 0,2/1.000 ingresos y en 2014 fue de 1.1/1.000 ingresos. Las tasas por extracciones de hemocultivos fueron de 0,67/1.000 extracciones en 1.985 y 1,36 en 2.014 con una media anual de 1,15/1.000 extracciones (Tablas 2 y 3, figuras 2 y 3).

Se observó un aumento de las candidemias por 1.000 pacientes ajustado por número de extracciones, con un incremento anual de 2,9% (IRR 1,029, IC 95%: 1,017-1,041; $p < 0,001$). La pendiente de las candidemias mostró un incremento anual del doble con respecto a la pendiente de la bacteriemia significativa ($p < 0,05$)

Considerando el número total de los aislamientos, en el 46% del total, se aisló *C. albicans*, seguida de *C. parapsilosis* en el 31%, *C. glabrata* en el 9,3%, *C. tropicalis* en el 7,74% y *C. krusei* en el 1,84%. Se evidenció un incremento significativo en la tasa de *C. albicans* por 1.000 pacientes ajustado por el número de extracciones (IRR 1,027, IC 95%: 1,009-1,045; $p < 0,001$), también aumentaron *C. glabrata* (IRR 1,070, IC95%: 1,033-1,109; $p < 0,001$), *C. Krusei* (IRR 1,088, IC95%: 1,002-1,182; $p = 0,045$) y *C. tropicalis* (IRR 1,062, IC95%: 1,021-1,106; $p = 0,003$). Para *C. parapsilosis* no se vió esta tendencia, (IRR 1,013, IC95%: 0,992-1,035; $p = 0,217$) ni para otras especies (IRR 1,036 IC95%: 0,972-1,104; $p = 0,267$). (Tabla 2, figura 4)

En el 1,9% de los episodios (27/1.406) se aisló más de una especie de Candida. Las combinaciones de especies se muestran en la tabla 4. El 17,3 % (243/1406) de las candidemias fueron polimicrobianas, 2% de estos

episodios además eran candidemias mixtas. Los microorganismos aislados se muestran en la tabla 5.

Tabla 2. Evolución de las candidemias por 1.000 ingresos durante el periodo 1985-2014

Año	Candidemia (por 1.000 ingresos)	<i>C. albicans</i> (por 1.000 ingresos)	<i>C. parapsilosis</i> (por 1.000 ingresos)	<i>C. glabrata</i> (por 1.000 Ingresos)	<i>C. Krusei</i> (por1000 ingresos)	<i>C. tropicalis</i> (por1000 ingresos)	Otras (por 1000 ingresos)
1985	10 (0.2)	8 (0.16)	0 (0.0)	0	0	0	2 (0.04)
1986	17 (0.3)	14 (0.25)	0 (0.0)	0	0	0	3 (0.05)
1987	14 (0.3)	11 (0.24)	0 (0.0)	0	0	2(0.04)	1 (0.02)
1988	16 (0.3)	6 (0.11)	5 (0.09)	1(0.02)	0	1(0.02)	3 (0,05)
1989	13 (0.3)	10 (0.23)	2 (0.04)	1 (0.02)	0	0	0
1990	35 (0.8)	18 (0.41)	6 (0.13)	1(0.02)	3 (0.06)	6 (0.14)	1(0.02)
1991	19 (0.4)	14 (0.29)	4 (0,08)	0	0	0	1(0.02)
1992	15 (0.3)	7 (0.14)	4 (0,08)	0	2 (0.04)	2 (0.04)	0
1993	32 (0.7)	19 (0.41)	11 (0.24)	1(0.02)	0	1(0.02)	0
1994	29 (0.6)	11 (0.22)	8 (0.16)	4(0.08)	1(0.02)	3(0.06)	2(0.04)
1995	31 (0.6)	17 (0.32)	9 (0.17)	4(0.08)	0	0	1(0.02)
1996	42 (0.8)	12 (0.22)	18 (0,34)	4(0.07)	1 (0.02)	4 (0.08)	3 (0.06)
1997	34 (0.7)	9 (0.18)	15 (0,30)	4 (0.08)	0	2 (0.02)	4(0.08)
1998	43 (0.9)	20 (0.41)	10 (0,21)	6 (0.12)	0	3 (0.07)	4 (0.08)
1999	46 (0.9)	21 (0.41)	13 (0.25)	4 (0.08)	0	6 (0.12)	2(0.04)
2000	31 (0.6)	13 (0.25)	9 (0.17)	4 (0.08)	1 (0.02)	5 (0.1)	0
2001	40 (0.8)	16 (0.32)	19 (0.38)	3 (0.06)	1(0.02)	2 (0.04)	1(0.02)
2002	57 (1.1)	24 (0.46)	27 (0.52)	3 (0.06)	2 (0.04)	3 (0.06)	0
2003	45 (0.8)	21 (0.37)	20 (0.35)	3 (0.05)	0	4 (0.07)	1(0.01)
2004	47 (0.8)	20 (0.34)	17 (0.29)	7 (0.12)	1 (0,02)	3 (0.05)	2 (0.03)
2005	47 (0.8)	24 (0.40)	20 (0.34)	1 (0.02)	0	2 (0.03)	0
2006	87 (1.4)	33 (0,53)	35 (0.56)	7 (0.11)	2 (0.03)	9 (0.15)	1(0.01)
2007	130 (1.9)	62 (0,90)	49 (0.72)	10 (0.15)	2 (0.03)	6 (0.08)	3(0.04)
2008	90 (1.5)	38 (0.63)	30 (0.50)	11 (0.18)	0	6 (0,10)	6 (0.10)
2009	81 (1,5)	38 (0.70)	19 (0.35)	12 (0.22)	0	9 (0.15)	3 (0.05)
2010	82 (1.5)	48 (0.87)	15 (0.27)	9 (0.16)	2 (0.03)	5 (0.09)	3 (0.06)
2011	93 (1.8)	44 (0.85)	28 (0.54)	12 (0.23)	2 (0.04)	7 (0.15)	1(0.02)
2012	71 (1.4)	33 (0.65)	19 (0.37)	8 (0.16)	3 (0.06)	12 (0.27)	1(0.02)
2013	55 (1.3)	23 (0.54)	17 (0.40)	4 (0.08)	1(0.02)	6 (0.14)	5(0.12)
2014	54 (1.1)	25 (0.50)	14 (0.28)	9 (0.18)	2 (0.04)	2 (0.04)	2 (0.04)
Media	46,86 (0,89)	21,96 (0,42)	14,76 (0,28)	4,43 (0,08)	0,86 (0,01)	3,7 (0,07)	1,8 (0,03)
IRR* (IC 95%)	1,029 (1,017-1,041)	1,027 (1,009- 1,045)	1,013 (0,992- 1,035)	1,070 (1,033- 1,109)	1,088 (1,002- 1,182)	1,062 (1,021- 1,106)	1,036 (0,972- 1,104)
P	< 0,001	0,002	0,217	<0,001	0,045	0,003	0,267

BS: bacteriemia significativa, *Media* : Media anual IRR: razón de tasa de incidencia

* Ajustado por el número de extracciones

Tabla 3. Incidencia de candidemias por 1.000 extracciones de hemocultivos, 1985-2014

Año	Candidemia (por 1.000 HC)	<i>C. albicans</i> (por 1.000 HC)	<i>C. parapsilosis</i> (por 1.000 HC)	<i>C. glabrata</i> (por 1.000 HC)	<i>C. Krusei</i> (por 1000 HC)	<i>C. tropicalis</i> (por 1000 HC)	Otras (por 1000 HC)
1985	10 (0,67)	8 (0,54)	0 (0,0)	0	0	0	2 (0,13)
1986	17 (1,09)	14 (0,90)	0 (0,0)	0	0	0	3 (0,19)
1987	14 (0,87)	11 (0,69)	0 (0,0)	0	0	2(0,12)	1 (0,06)
1988	16 (0,94)	6 (0,35)	5 (0,30)	1(0,06)	0	1(0,06)	3 (0,18)
1989	13 (0,68)	10 (0,53)	2 (0,10)	1 (0,05)	0	0	0
1990	35 (1,64)	18 (0,84)	6 (0,28)	1(0,05)	3 (0,14)	6 (0,28)	1(0,05)
1991	19 (0,80)	14 (0,59)	4 (0,17)	0	0	0	1(0,04)
1992	15 (0,59)	7 (0,27)	4 (0,16)	0	2 (0,08)	2 (0,08)	0
1993	32 (1,15)	19 (0,68)	11 (0,40)	1(0,03)	0	1(0,03)	0
1994	29 (1,01)	11 (0,38)	8 (0,28)	4 (0,14)	1(0,03)	3 (0,10)	2 (0,07)
1995	31 (1,04)	17 (0,57)	9 (0,30)	4 (0,13)	0	0	1(0,03)
1996	42 (1,48)	12 (0,42)	18 (0,64)	4(0,14)	1 (0,03)	4 (0,14)	3 (0,11)
1997	34 (1,11)	9 (0,29)	15 (0,49)	4 (0,13)	0	2 (0,06)	4(0,13)
1998	43 (1,46)	20 (0,68)	10 (0,34)	6 (0,20)	0	3 (0,10)	4 (0,14)
1999	46 (1,61)	21(0,73)	13 (0,46)	4 (0,14)	0	6 (0,21)	2(0,07)
2000	31 (1,07)	13 (0,44)	9 (0,31)	4 (0,13)	1 (0,03)	5 (0,17)	0
2001	40 (1,25)	16 (0,50)	19 (0,59)	3 (0,09)	1(0,03)	2 (0,06)	1(0,03)
2002	57 (1,66)	24 (0,70)	27 (0,78)	3 (0,08)	2 (0,6)	3 (0,08)	0
2003	45 (1,16)	21 (0,54)	20 (0,51)	3 (0,07)	0	4 (0,10)	1(0,02)
2004	47 (1,15)	20 (0,49)	17 (0,41)	7 (0,17)	1 (0,02)	3 (0,07)	2 (0,04)
2005	47 (1,06)	24 (0,54)	20 (0,45)	1 (0,02)	0	2 (0,04)	0
2006	87 (1,84)	33 (0,70)	35 (0,74)	7 (0,14)	2 (0,04)	9 (0,19)	1(0,02)
2007	130 (2,51)	62 (1,19)	49 (0,94)	10 (0,19)	2 (0,03)	6 (0,11)	3 (0,05)
2008	90 (1,90)	38 (0,80)	30 (0,63)	11 (0,23)	0	6 (0,12)	6 (0,12)
2009	81 (1,73)	38 (0,81)	19 (0,41)	12 (0,26)	0	9 (0,19)	3 (0,06)
2010	82 (2,05)	48 (1,20)	15 (0,37)	9 (0,22)	2 (0,05)	5 (0,12)	3 (0,07)
2011	93 (2,24)	44 (1,06)	28 (0,67)	12 (0,29)	2 (0,04)	7 (0,16)	1 (0,02)
2012	71 (1,77)	33 (0,82)	19 (0,47)	8 (0,19)	3 (0,07)	12 (0,29)	1 (0,02)
2013	55 (1,46)	23 (0,61)	17 (0,45)	4 (0,10)	1 (0,02)	6 (0,16)	5(0,13)
2014	54 (1,36)	25 (0,63)	14 (0,35)	9 (0,22)	2 (0,05)	2 (0,05)	2 (0,05)
Media anual	46,86 (1,15)	21,96 (0,53)	14,76 (0,36)	4,43 (0,11)	0,86 (0,02)	3,7 (0,09)	1,8 (0,04)

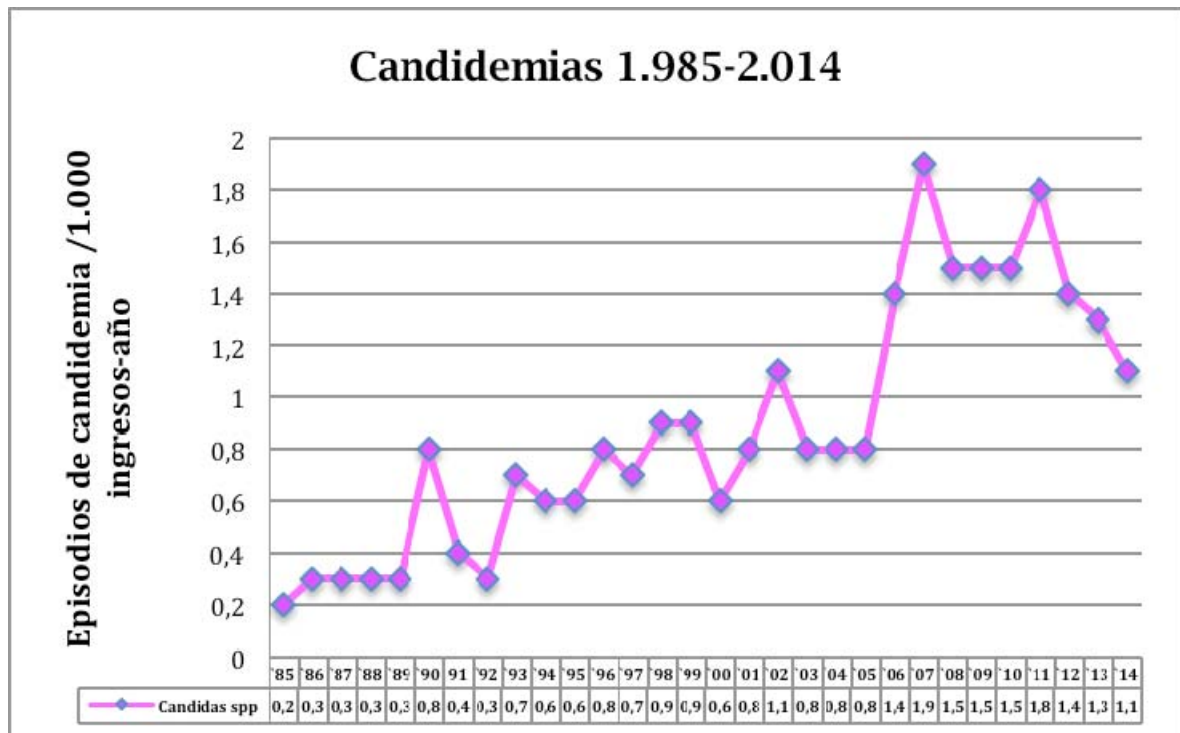


Figura 2. Episodios de candidemia / 1.000 ingresos

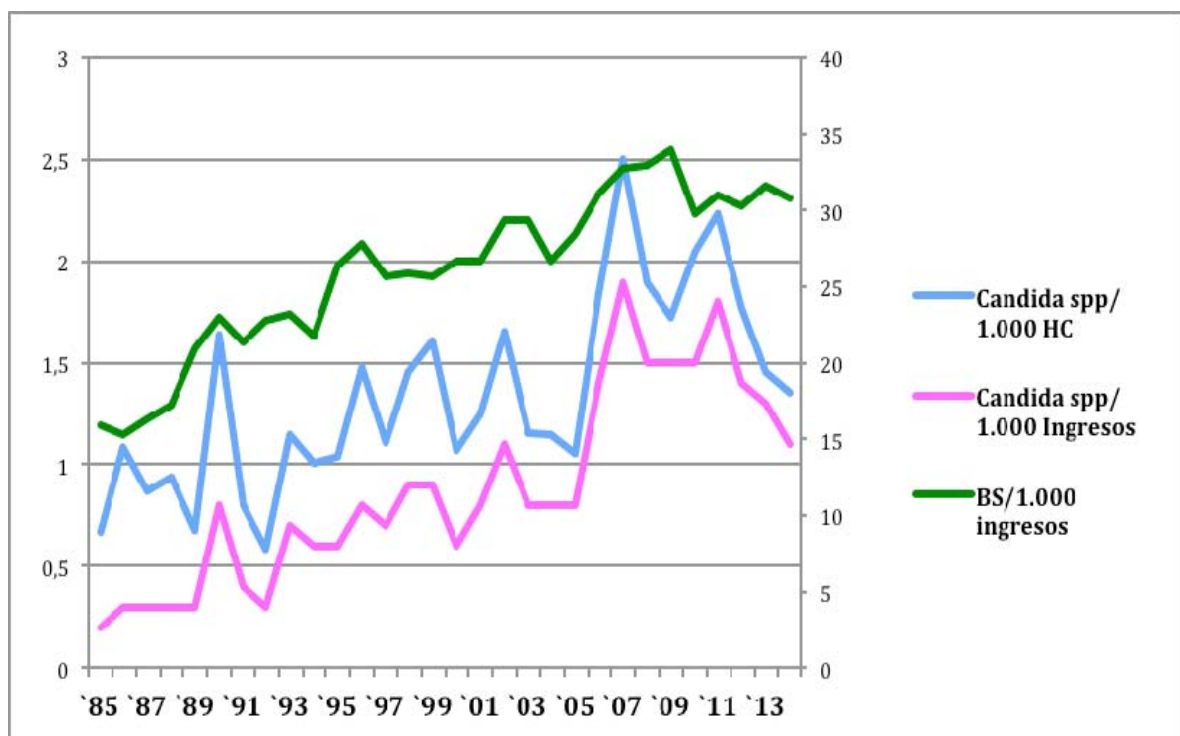


Figura 3. Bacteriemia significativa por 1.000 ingresos. Candidemia por 1.000 ingresos y por 1.000 extracciones de hemocultivos

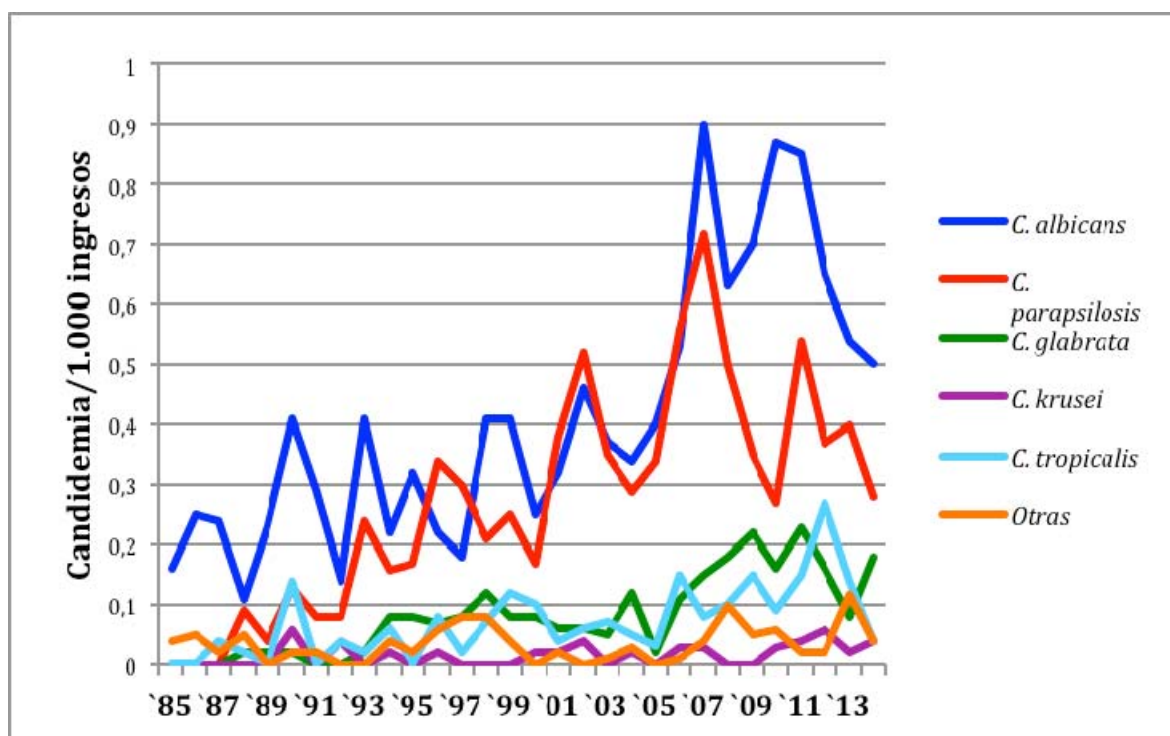


Figura 4. Episodios de candidemia por especies por 1.000 ingresos

Tabla 4. Candidemia mixta, combinaciones de especies

Combinaciones de <i>Candida</i> spp	Episodios N=27
<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	9 (33,3%)
<i>C. albicans</i> + <i>C. parapsilosis</i>	6 (22,3%)
<i>C. albicans</i> + <i>Candida</i> spp.	3 (11,2%)
<i>C. albicans</i> + <i>C. krusei</i>	2 (7,4%)
<i>C. albicans</i> + <i>C. dublinensis</i>	2 (7,4%)
<i>C. tropicalis</i> + <i>C. krusei</i>	1 (3,7%)
<i>C. tropicalis</i> + <i>C. glabrata</i>	1 (3,7%)
<i>C. tropicalis</i> + <i>C. parapsilosis</i>	1 (3,7%)
<i>C. parapsilosis</i> + <i>C. guilliermondii</i>	1 (3,7%)
<i>C. parapsilosis</i> + <i>C. glabrata</i>	1 (3,7%)

Tabla 5. Candidemia polimicrobiana

Aislamiento de <i>Candida spp</i> con otros microorganismos			
Nº de episodios = 243			
<i>Candida spp.</i>		Bacterias	
		Cocos Gram positivos	
<i>C. albicans</i>	118	<i>S. epidermidis</i>	74
<i>C. parapsilosis</i>	70	SCoN	30
<i>C. glabrata</i>	32	<i>S. aureus</i>	22
<i>C. tropicalis</i>	12	<i>E. faecalis</i>	38
<i>C. krusei</i>	6	<i>E. faecium</i>	12
<i>C. guilliermondi</i>	4	<i>E. avium</i>	3
Otras especies	6	Otros <i>Streptococcus</i>	8
		Bacilos Gram negativos	
		<i>E. coli</i>	17
		<i>Klebsiella spp</i>	12
		<i>Enterobacter spp</i>	9
		Otras enterobacterias	8
		<i>P. aeruginosa</i>	10
		No fermentadores	6
		<i>H. parainfluenzae</i>	1
		Bacilos Gram positivos	
		<i>Bacillus spp</i>	6
		<i>Corynebacterium spp</i>	3
		Anaerobios	
		<i>Bacteroides spp.</i>	10
		Otros	3
		Otros hongos	
		2	

Distribución por grupos de pacientes :

De acuerdo a la edad de los pacientes el 75,5% de las candidemias (1.062/1.406) se diagnosticó en sujetos adultos y el 24,5% (344/1.406) en pacientes del hospital infantil.

Con respecto a la incidencia referida a los distintos servicios del hospital, el 24,6% (346/1.406) de los pacientes estaban ingresados en servicios médicos cuando se realizó el diagnóstico de candidemia, el 10,6% (150/1.406) en Oncología y Hematología, el 17,8% (251/1.406) en servicios quirúrgicos, el 22,4% (315/1.406) en áreas de críticos (Unidad de Cuidados Intensivos, Reanimación, Unidad Coronaria), el 19,8% (279/1.406) en Neonatología y el 4,6% (65/1.406) en distintos servicios del hospital infantil (Figura 5).

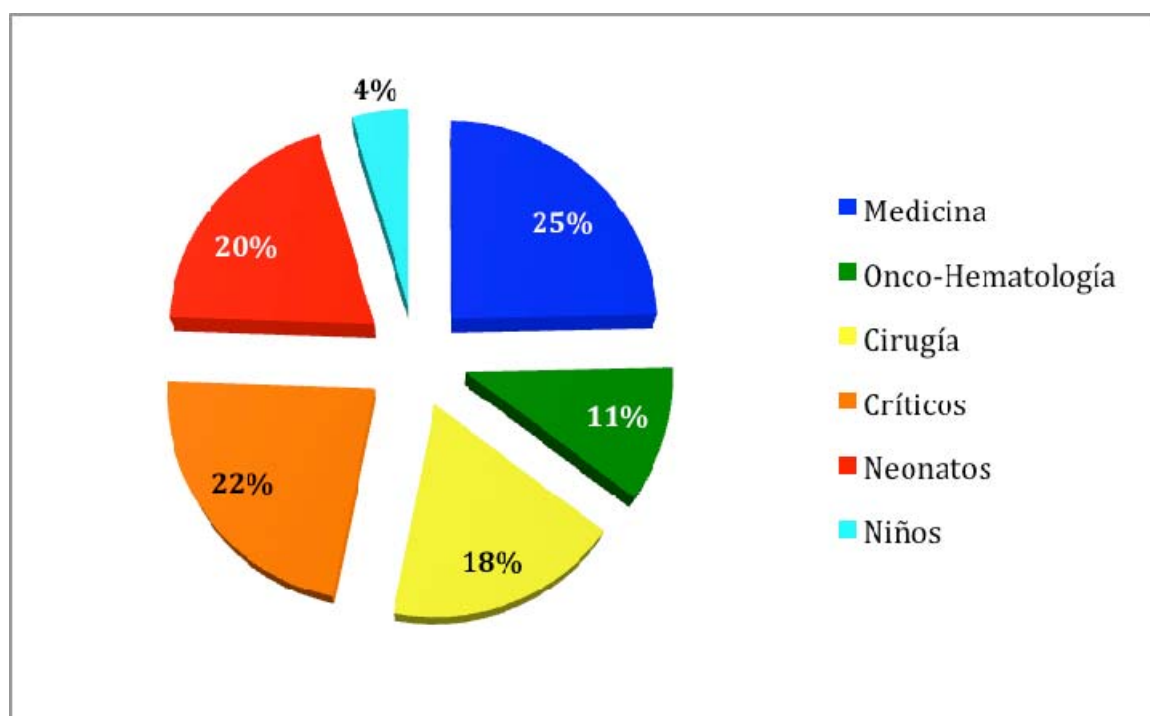


Figura 5. Distribución de candidemias por servicios 1985 - 2014.

Tabla 6 .Incidencia de candidemias por servicios/1.000 ingresos

Año	Medicina (por 1.000 ingresos)	Onco_hem (por 1.000 ingresos)	Cirugía (por 1.000 ingresos)	Críticos (Por 1.000 ingresos)	Neonatos (Por 1.000 ingresos)	Niños (por 1.000 ingresos)
1985	7 (0,14)	0	2 (0,04)	1 (0,02)	0	0
1986	10(0,19)	1(0,01)	1(0,01)	5 (0,09)	0	0
1987	8 (0,16)	0	1 (0,02)	5 (0,10)	0	0
1988	5 (0,10)	3 (0,06)	3 (0,06)	4 (0,08)	1(0,02)	0
1989	4 (0,08)	1 (0,02)	0	5 (0,10)	1(0,02)	2 (0,04)
1990	10 (0,21)	6 (0,13)	7 (0,15)	6 (0,13)	2 (0,04)	4 (0,09)
1991	5 (0,10)	1 (0,02)	6 (0,13)	6 (0,13)	0	1 (0,02)
1992	4 (0,08)	2 (0,04)	3 (0,06)	4(0,08)	0	2 (0,04)
1993	12 (0,24)	2 (0,04)	5 (0,10)	8 (0,16)	4 (0,08)	1 (0,02)
1994	20 (0,41)	3 (0,06)	1 (0,02)	2 (0,04)	2 (0,04)	1 (0,02)
1995	11 (0,22)	3 (0,06)	5 (0,10)	7 (0,14)	1 (0,02)	4 (0,08)
1996	13 0,26)	2 (0,04)	3 (0,06)	10 (0,20)	8 (0,16)	6 (0,12)
1997	4 (0,08)	6 (0,12)	5 (0,10)	4 (0,08)	11 (0,21)	4 (0,08)
1998	9 (0,18)	4 (0,08)	12 (0,24)	4 (0,08)	6 (0,12)	8 (0,15)
1999	5 (0,10)	7 (0,14)	11 (0,22)	10 (0,20)	13 (0,26)	0
2000	8 (0,16)	2 (0,04)	7 (0,14)	6 (0,12)	8 (0,16)	0
2001	10 (0,20)	0	10 (0,20)	7 (0,13)	12 (0,23)	1 (0,02)
2002	7 (0,13)	6 (0,11)	6 (0,11)	14 (0,26)	24 (0,45)	0
2003	8 (0,14)	5 (0,09)	3 (0,05)	9 (0,16)	20 (0,36)	0
2004	6 (0,10)	4 (0,06)	12 (0,20)	11 (0,18)	13 (0,21)	1 (0,02)
2005	14 (0,22)	4 (0,06)	5 (0,08)	10 (0,16)	12 (0,19)	2 (0,03)
2006	17 (0,26)	5 (0,08)	5 (0,08)	34 (0,52)	25 (0,38)	1 (0,01)
2007	35 (0,53)	19 (0,28)	21 (0,31)	28 (0,41)	17 (0,25)	9 (0,13)
2008	24 (0,40)	6 (0,10)	19 (0,32)	23 (0,39)	13 (0,22)	7 (0,12)
2009	11 (0,20)	13 (0,24)	19 (0,35)	21 (0,39)	14 (0,26)	3 (0,5)
2010	20 (0,36)	8 (0,14)	17 (0,30)	17 (0,30)	20 (0,36)	1 (0,01)
2011	14 (0,26)	11 (0,21)	22 (0,42)	21 (0,40)	23 (0,43)	1 (0,02)
2012	20 (0,40)	9 (0,18)	17 (0,34)	15 (0,30)	11 (0,22)	1 (0,02)
2013	11 (0,23)	10 (0,21)	10 (0,21)	10 (0,21)	13 (0,27)	1 (0,02)
2014	15 (0,31)	7 (0,14)	13 (0,27)	8 (0,16)	5 (0,10)	4 (0,08)
Manual	11,5 (0,20)	5 (0,09)	8,4 (0,15)	10,5 (0,19)	9,3 (0,17)	2,1 (0,04)
IRR*	1,002 (0,989- 1,015	1,045 (1,022-1,069)	1,045 (1,021- 1,063)	1,089 (1,014- 1,044)	1,052 81,034- 1,069)	0,992 (0,962- 1,022)
P	0,697	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,611

IRR* : Razón de tasa de incidencia ajustado por número de extracciones.

Incidencia y distribución de las especies por servicios:Servicios médicos:

Del total de las 1.062 candidemias diagnosticadas en adultos, 346 ocurrieron en Medicina Interna ó servicios médicos, las más frecuentes fueron, *C. albicans* en el 53% (189/356) de las candidemias, *C. parapsilosis* 17,7% (63/356) y 13% (46/346) por *C. glabrata*. En diez de los casos se aisló más de una *Candida spp.*

La incidencia por ingresos en 1.985 fue de 0.14/1.000 y en 2.014 de 0,31/1.000 ingresos, con una media anual de 0,20/1.000 ingresos. No se observaron variaciones significativas en la tasa de candidemia por 1.000 pacientes ajustado por el número de extracciones (IRR 1,003, IC95%: 1-1,029; $p = 0,816$) (Tabla 6, Figuras 6 y 7).

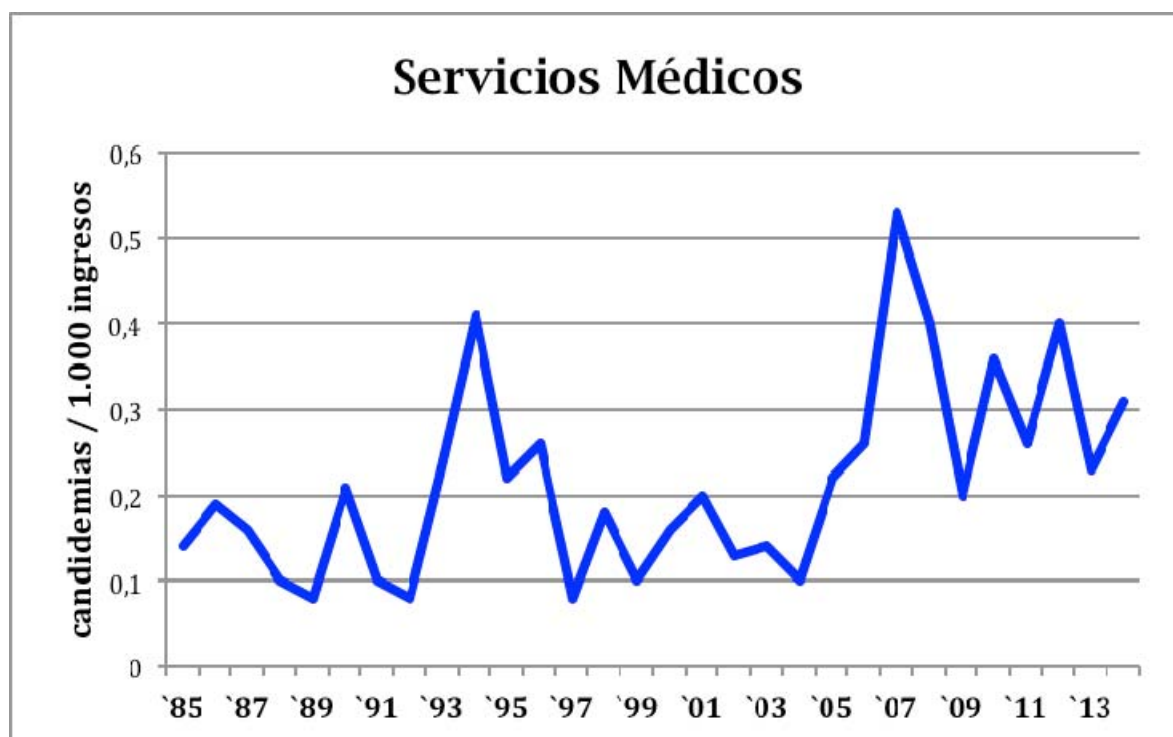


Figura 6. Candidemia en servicios médicos por 1.000 ingresos, 1985-2014

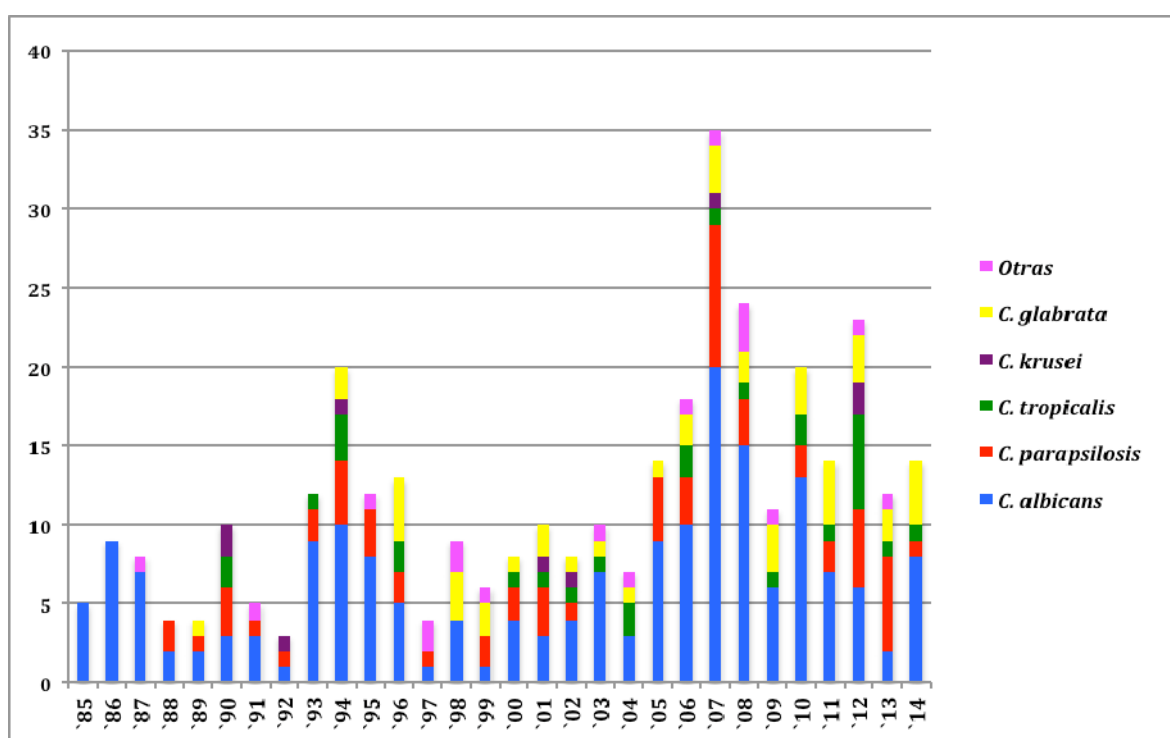


Figura 7. Distribución de especies de *Candida* en servicios médicos, 1985-2014.

Oncología y Hematología:

Se diagnosticaron 150 candidemias, siendo las especies más frecuentes *C. albicans*, 30% (46/153) y *C. parapsilosis* 29,4% (45/153), tres fueron candidemias mixtas.

La incidencia referida por ingresos fue de ninguna candidemia en 1.985 a 0,14/1.000 ingresos en el año 2.014, con una media anual de 0,09/1.000 ingresos. Se observó un aumento en la incidencia de candidemia por 1.000 ingresos ajustado por el número de extracciones con una pendiente de incremento anual de 5,1% (IRR 1,051, IC95%: 1,015-1,088; $p < 0,004$) (Tabla 6, figuras 8 y 9).

Servicios quirúrgicos:

Se produjeron 251 episodios, principalmente producidos por *C. albicans* en el 50,4% (130/258) y *C. parapsilosis* en el 25,6% (66/258). Siete del total fueron candidemias mixtas. La incidencia referida a número de ingresos fue de 0,14/1.000 ingresos en 1.985 y 0,27/1.000 ingresos en 2.014, con una media anual de 0,15/1.000 ingresos. Se produjo un aumento de incidencia de candidemias por 1.000 ingresos ajustado por el número de extracciones con una pendiente de incremento anual del 6,8% (IRR 1,068 IC95%: 1,040- 1,097; $p < 0,001$) (Tabla 6, Figuras 10 y 11).

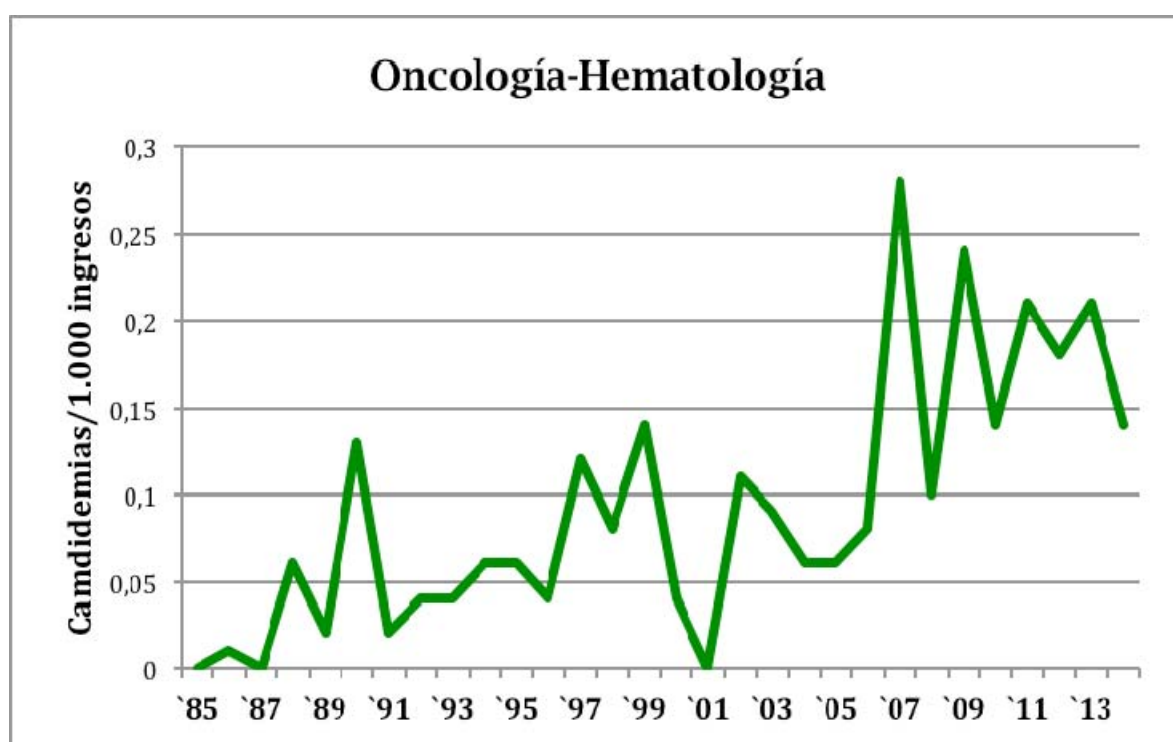


Figura 8. Candidemia en Oncología y Hematología por 1.000 ingresos, 1985-2014.

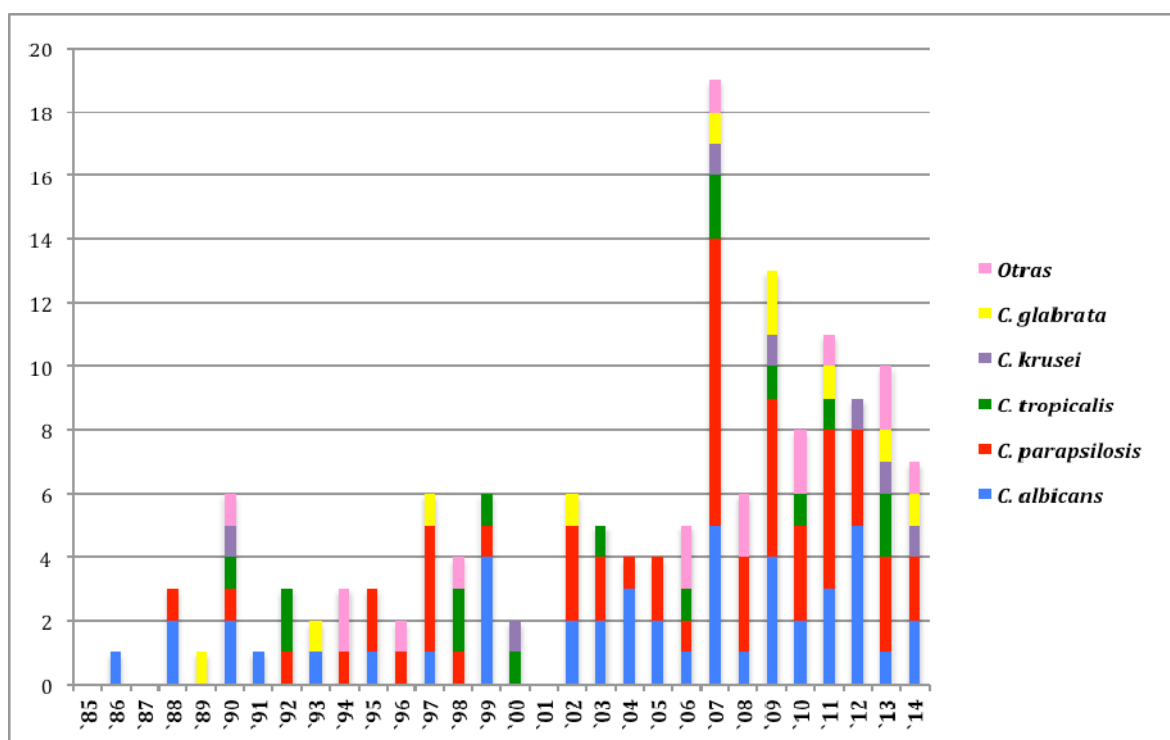


Figura 9. Distribución de especies de Candida en Oncología y Hematología, 1985-2014



Figura 10. Incidencia de candidemia en servicios quirúrgicos por 1.000 ingresos, 1985-2014

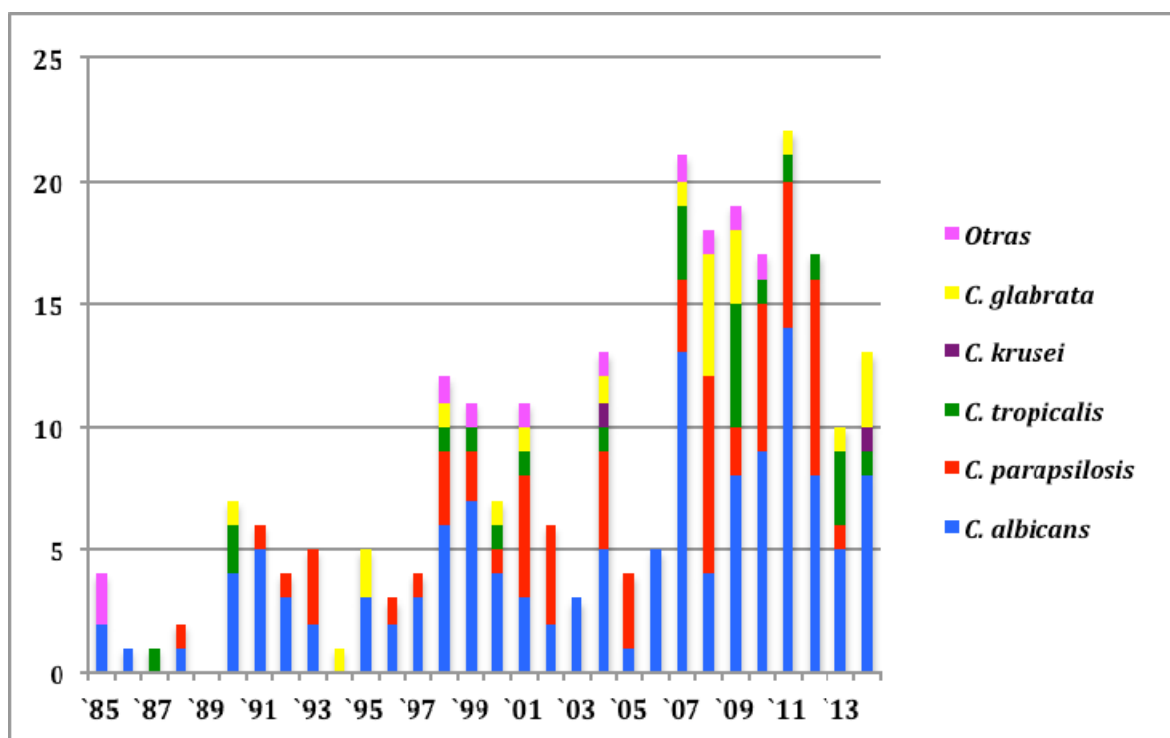


Figura 11. Distribución de *Candida spp* en servicios quirúrgicos, 1985-2014

Unidades de pacientes críticos:

Incluyendo la Unidad de Cuidados Intensivos, Reanimación y Unidad Coronaria, se diagnosticaron 315 candidemias, tres de ellas mixtas. Estuvieron causadas por *C. albicans* en el 55,3% (176/318) seguida por *C. parapsilosis* con el 18% (57/318). La incidencia según el número de ingresos en 1.985 fue de 0,02/1.000 ingresos y en 2.014 de 0,16/1.000 con una media anual de 0,19/1.000 ingresos. No se observaron aumentos significativos en la tasa de candidemias por 1.000 pacientes ajustada por el número de extracciones (IRR 1,009, IC95%: 0,983 – 1,036; $p < 0,47$) (Tabla 6 y Figuras 12 y 13).

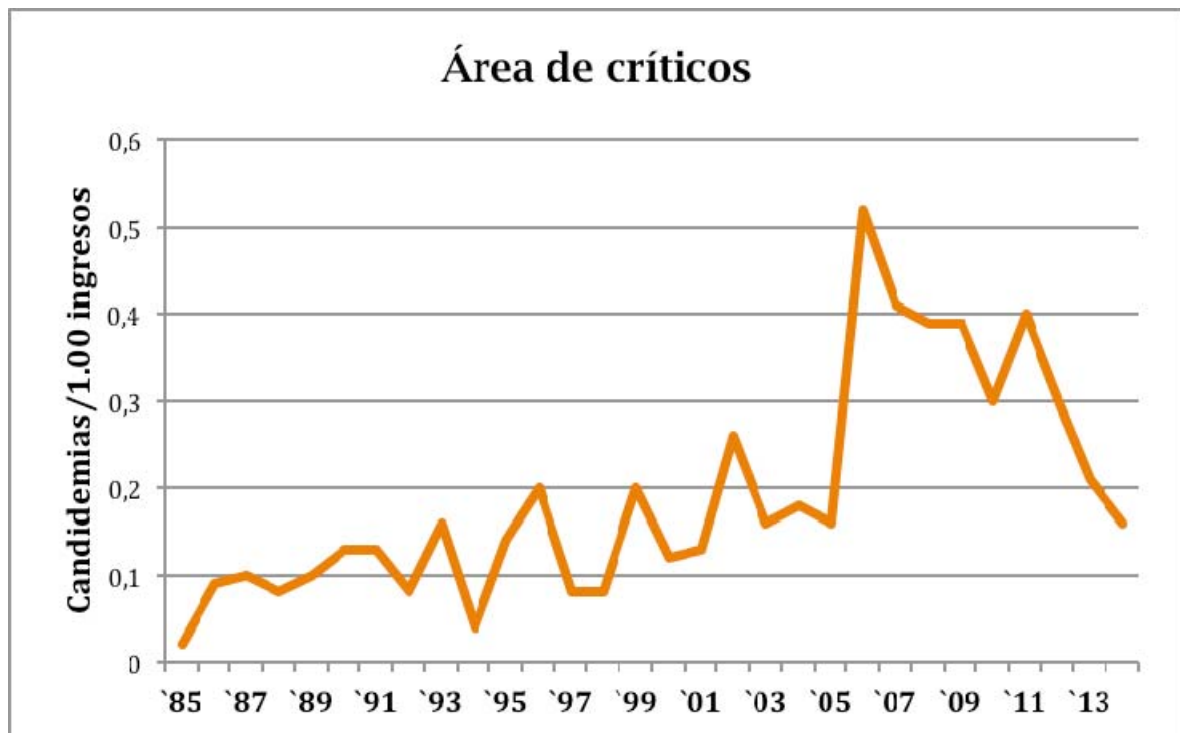


Figura 12. Incidencia de candidemia en unidades de pacientes críticos por 1.000 ingresos, 1985-2014

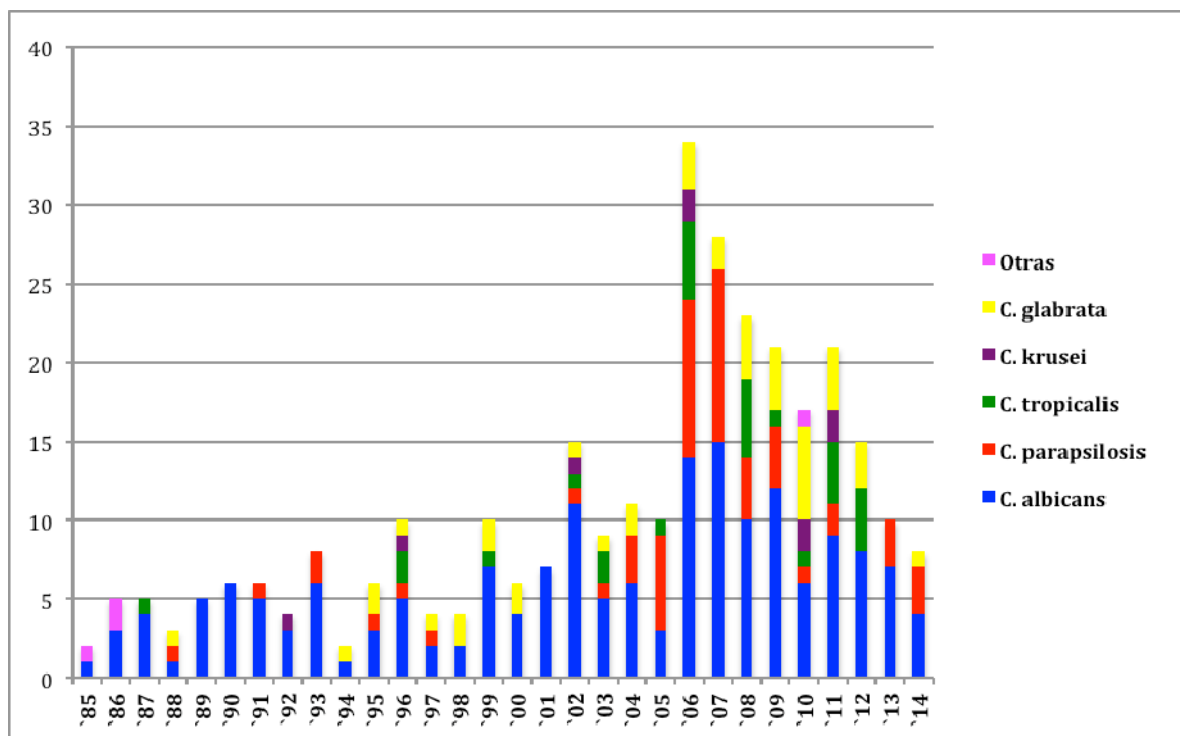


Figura 13. Distribución de *Candida spp.* en unidades de pacientes críticos, 1985-2014

Neonatología:

En neonatos se observaron 279 candidemias, tres de ellas fueron mixtas. La especie más frecuente fue *C. parapsilosis* causando el 59,2% % (167/282) de los casos, seguida por *C. albicans* en el 32,6% (92/282). En el año 1985 no se diagnosticó ninguna candidemia y la incidencia en 2014 fue de 0,10/1.000 ingresos con media anual de 0,17/1.000 ingresos. Se produjo un aumento de la tasa de candidemia por 1.000 ingresos ajustado por el número de extracciones con una pendiente de incremento anual del 5,2% (IRR 1,052 IC95%: 1,026-1,079; $p < 0,001$) (tabla 6 y figuras 14 y 15)

Niños:

Además en niños ingresados distintos servicios en el hospital infantil, en Pediatría, Cirugía, Oncología-Hematología y UCI pediátrica se produjeron un total de 65 candidemias, una de ellas mixta, siendo las especies aisladas mas frecuentes *C. albicans* en el 40,6 % (27/66) y *C parapsilosis* en el 37,8 % (25/66). No se diagnosticó ningún episodio de candidemia en niños en 1.985 y en 2.014 la incidencia fue de 0,08/1.000 ingresos con media anual de 0,04/1.000 ingresos. No se observó ningún cambio de tendencia significativo en cuanto a incremento o disminución anual (IRR 0,948, IC95%: 0,886-1,014; $p = 0,123$). (Tabla 6 y Figuras 16 y 17)

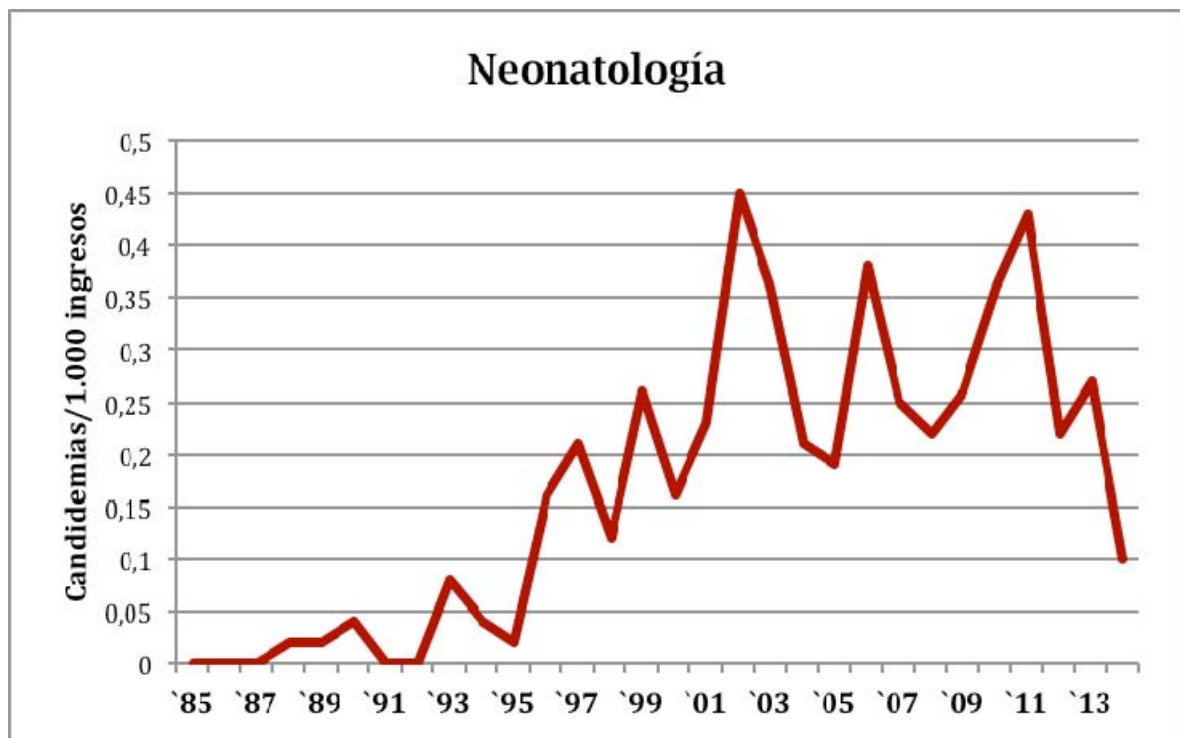


Figura 14. Incidencia de candidemia en Neonatología por 1.000 ingresos, 1985-2014

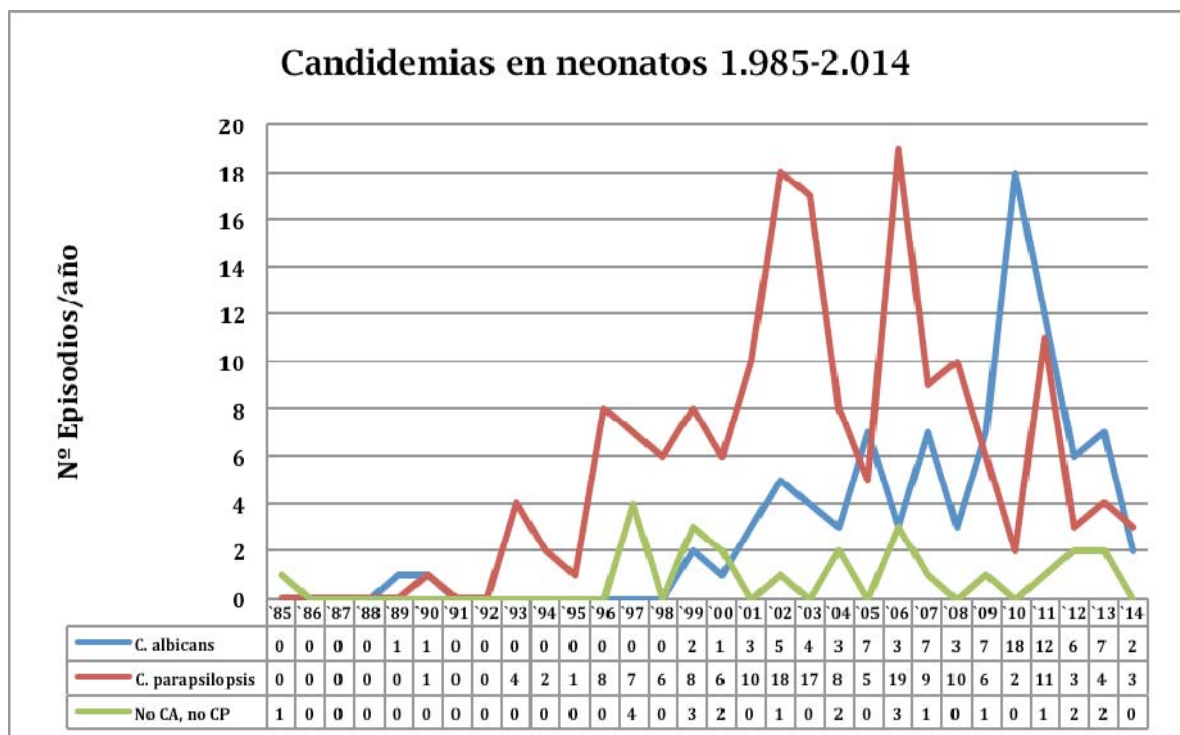


Figura 15. Distribución de *Candida spp.* en Neonatología

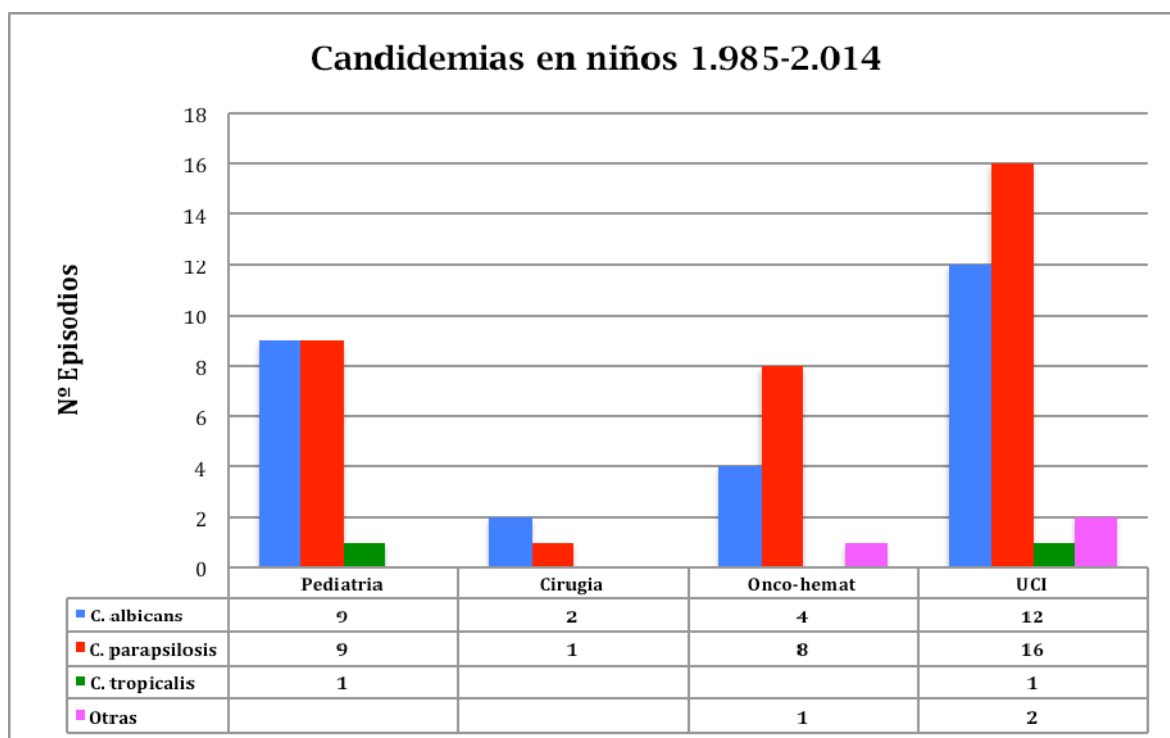


Figura 16. Distribución de *Candida spp* en niños

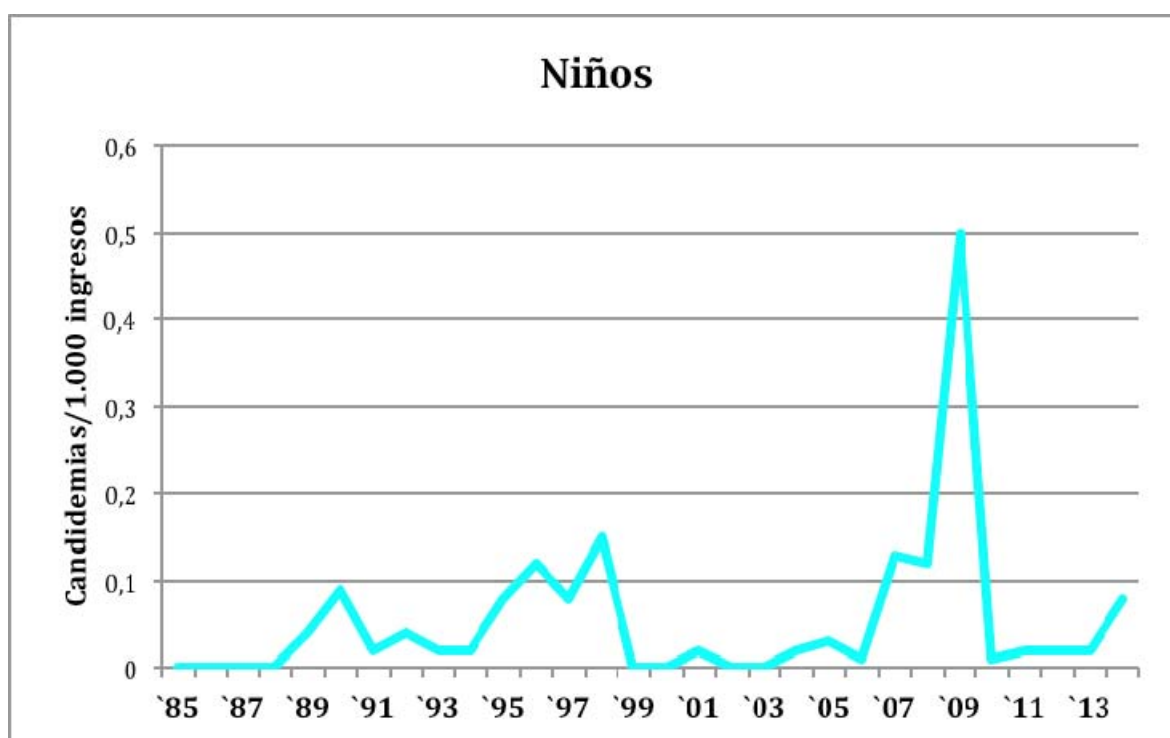


Figura 17. Incidencia de candidemia en niños por 1.000 ingresos, 1985-2014

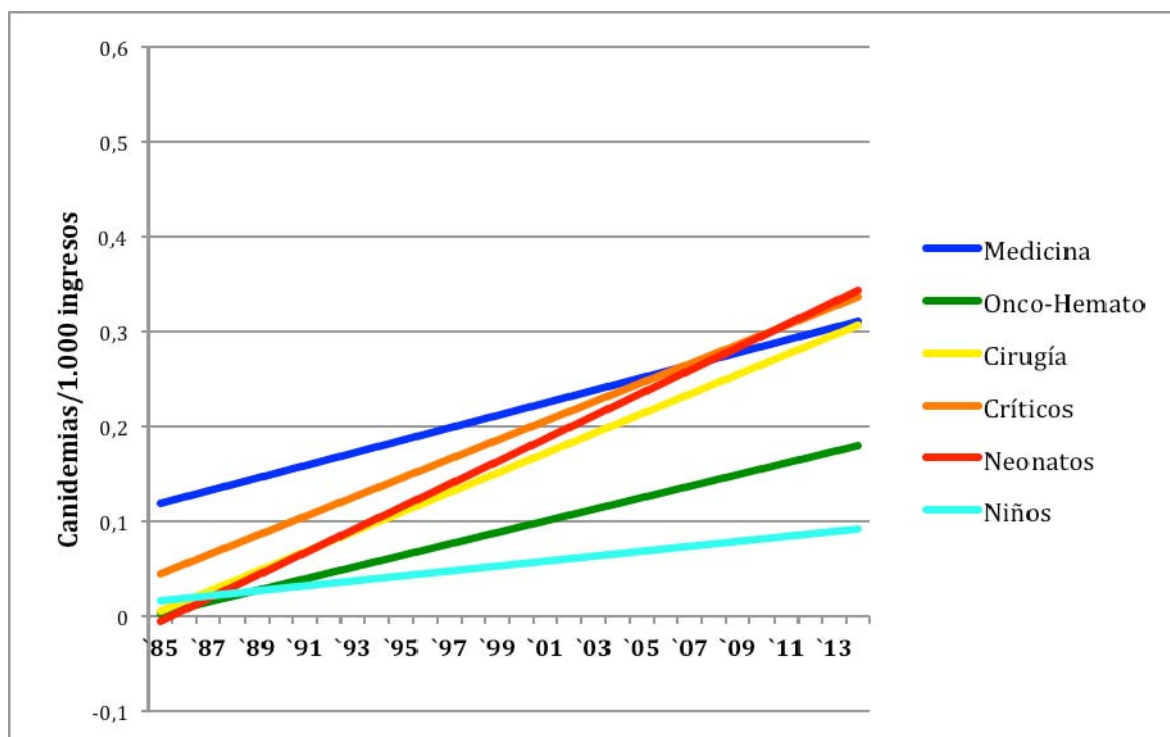


Figura 18. Incidencia de candidemia por 1.000 ingresos por servicios expresada en líneas de tendencia

Finalmente, se diagnosticaron 90 candidemias en pacientes con infección por VIH, cuatro de ellas fueron mixtas (4,4 %) y ocho polimicrobianas (8,9 %). La especie más frecuente fue *C. albicans* en el 67% (63/94), seguida de *C. parapsilosis* 14,9% (14/94). La distribución se muestra en la figura 19.

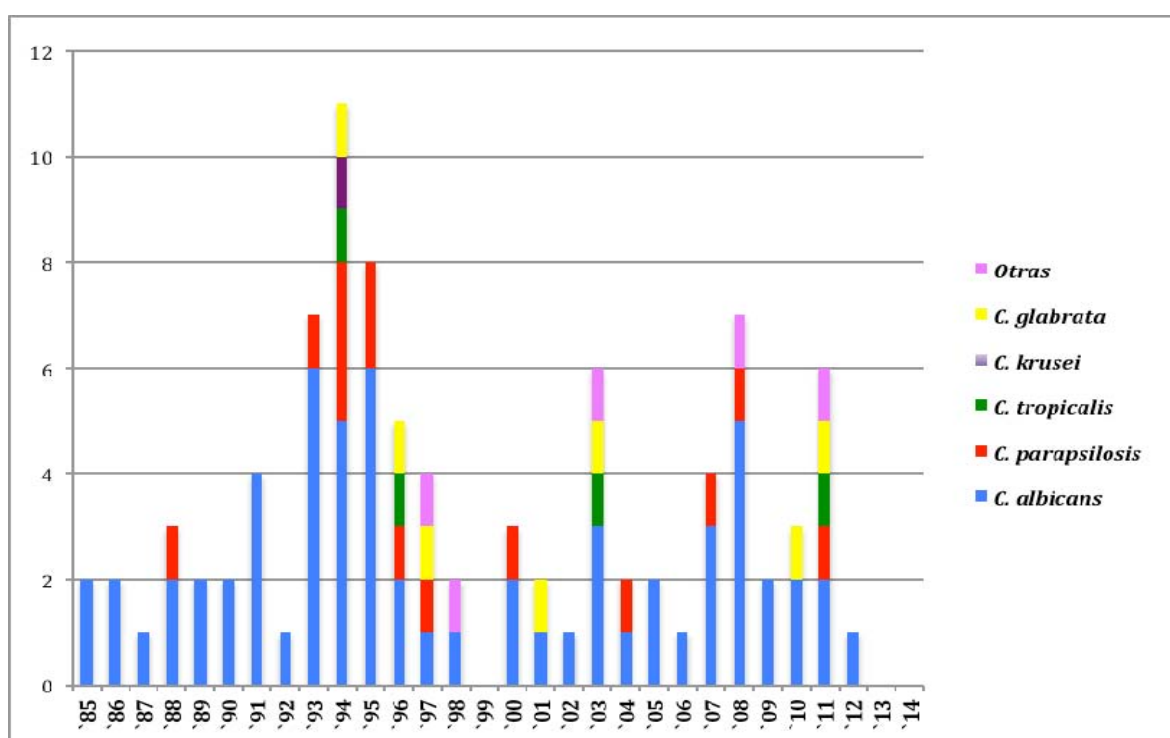


Figura 19. Distribución de *Candida spp.* en pacientes con infección por VIH, 1985-2014

Resistencia a antifúngicos

En un estudio reciente publicado en 2014, Marcos-Zambrano y cols se describe el patrón de sensibilidad de los aislamientos de *Candida spp* en nuestro centro durante la época más reciente, entre enero de 2007 y diciembre de 2013. Se estudiaron 613 aislados sin observar un incremento en la tasa de resistencia ni a fluconazol ni a equinocandinas en ese periodo de tiempo [18, 205].

Con respecto a los años anteriores, se dispone de estudio de sensibilidad de 475 cepas de un total de 750 candidemias que ocurrieron durante los años 1985 y 2006. La distribución por especies fue, 204 aislados de *C. albicans*, 153 *C. parapsilosis*, 41 *C. glabrata*, 48 *C. tropicalis*, 12 *C. krusei* y

17 otras especies. En las tablas siguientes se muestran las CMI_{50} , CMI_{90} y la moda a azoles, equinocandinas y anfotericina (Tablas 7 -12).

Finalmente se han revisado las cepas con CMI a fluconazol mayor o igual a 4 µg/ml. Asumiendo que durante los primeros años del estudio no se efectuaban estudios de sensibilidad a todos los aislados y que la metodología disponible era muy distinta, se han encontrado un total de 162 cepas con resistencia disminuida a fluconazol, que corresponde al 11,5% del total de la muestra, de ellas el 76% corresponden a *C. glabrata* y a *C. krusei*. En 1986 se encontró el primer aislado resistente de un total de 17 candidemias (5,9%) y aunque durante los años 2007 a 2013 se mantuvo una estabilidad con una media anual de 11%, en 2014 el porcentaje se incrementó a 24% (13/54).

Los aislamientos de *Candidas spp* sensibles a fluconazol y con sensibilidad disminuida durante el periodo de estudio se muestran en la figura 20.

Tablas 7-12. Sensibilidad a antifúngicos periodo 1.985-2.006

Candida albicans (204 aislados)

	Anfotericina	Fluconazol	Voriconazol	Caspofungina
Moda	0.06	0.125	0.004	0,25
Min	0.01	0.03	0.002	0,016
Max	1	16	2	16
CMI_{90}	0,25	0,5	0,016	4
CMI_{50}	0,06	0,125	0,004	0,16

***Candida parapsilosis* (153 aislados)**

	Anfotericina	Fluconazol	Voriconazol	Caspofungina
Moda	0,06	0,05	0,008	0,5
Min	0,001	0,125	0,004	0,125
Max	2	16	0,125	1
CMI₉₀	0,5	2	0,03	1
CMI₅₀	0,06	0,5	0,008	0,5

***Candida glabrata* (41 aislados)**

	Anfotericina	Fluconazol	Voriconazol	Caspofungina
Moda	0,125	16	0,125	0,06
Min	0,03	2	0,01	0,03
Max	0,5	256	8	0,06
CMI₉₀	0,25	32	0,5	0,06
CMI₅₀	0,125	8	0,125	0,06

***Candida tropicalis* (48 aislados)**

	Anfotericina	Fluconazol	Voriconazol	Caspofungina
Moda	0,06	0,5	0,03	0,06
Min	0,008	0,125	2	0,03
Max	2	256	32	0,06
CMI 90	0,5	1	0,125	0,06
CMI 50	0,06	0,5	0,03	0,06

***Candida krusei* (12 aislados)**

	Anfotericina	Fluconazol	Voriconazol	Caspofungina
Moda	0,125	32	0,125	0,25
Min	0,06	32	0,125	0,25
Max	1	128	1	0,25
CMI₉₀	0,25	64	0,5	0,25
CMI₅₀	0,125	32	0,125	0,25

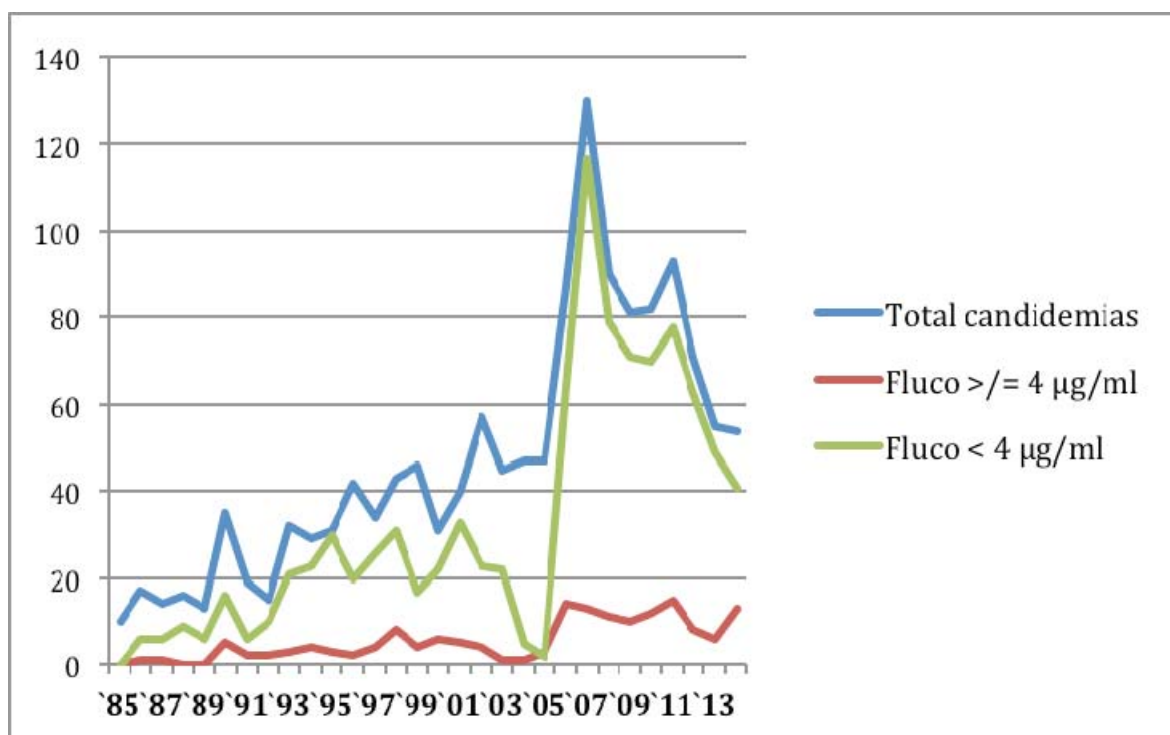


Figura 20. Evolución de las candidemias según sensibilidad a Fluconazol, 1985-2014

Discusión

Este estudio epidemiológico describe la serie más grande de candidemias pertenecientes a un solo hospital y durante el periodo de tiempo más largo, en comparación con los estudios publicados hasta la fecha.

A largo de treinta años se observa un incremento en las candidemias que no aparece aisladamente sino que se acompaña de un aumento significativo de extracciones de muestras de hemocultivos así como de un incremento en la proporción de bacteriemia significativa, lo que se considera como un índice indirecto de un mayor grado de sospecha de éstas infecciones [6].

Globalmente se triplica el número de hemocultivos extraídos, que pasan de 299 extracciones /1.000 ingresos en el año 1985 a 818,2 /1.000 en 2014 y la tasa de bacteriemia significativa presenta una pendiente de incremento anual de 1,15% por 1.000 pacientes independiente de las extracciones de hemocultivos realizadas.

Se observa un aumento indiscutible en la tasa de candidemias, con un incremento anual del 2,96% que es independiente del número de las extracciones de hemocultivos y la pendiente de crecimiento es superior a la pendiente de crecimiento de la bacteriemia significativa, si bien en la candidemia parece estar disminuyendo en los últimos años tal como se aprecia en la gráfica en las que se comparan ambas.

Se evidencia un pico de 1,8 /1.000 ingresos en torno a 2007 para el que, en este momento, no se han encontrado claros motivos que lo justifiquen y que no se relaciona en el tiempo con los cambios en los métodos de diagnóstico en el laboratorio de Microbiología .

Si se comparan estos resultados con otros estudios publicados, se encuentra una amplia variación dependiendo de la zona geográfica. En hospitales en EEUU en la última década se observa una incidencia de 0.28 a 0.96 casos /1.000, ingresos, en contraste con países del norte de Europa como Finlandia, donde la incidencia es mucho menor, 0.026 a 0.03 casos /1.000 ingresos o en Suiza con tasas entre 0.36 a 0.15 /1.000 ingresos según las características del hospital [13, 206, 207]. En un estudio multicéntrico europeo reciente en el que se recogen datos de hospitales

terciarios, italianos y españoles, se muestra una incidencia mayor con una media de 1.55 casos por 1.000 ingresos [208]. Además, en series procedentes de hospitales oncológicos, la incidencia puede ser mucho más elevada [18].

En nuestro país, Almirante y cols., en un estudio de vigilancia poblacional hecho en Barcelona durante los años 2002-2003, observaron una incidencia anual de 0,53/1.000 altas hospitalarias [15]. Rodríguez-Hernández y cols en un estudio multicéntrico realizado en Andalucía, encontraron una incidencia global de 0,58/1.000 altas hospitalarias durante los años 2.005 y 2.006 [16]. Más recientemente en un estudio multicéntrico Pemán y cols se muestra una incidencia de 0,92 candidemias/1.000 ingresos en hospitales terciarios, muy similar a nuestra incidencia media de 0,89 episodios/1.000 ingresos [95]. No obstante, a pesar del incremento mostrado y de la tendencia observada, en los últimos años parece observarse cierta estabilización al igual que se ha reflejado por otros autores europeos [11].

Es importante destacar como en las distintas áreas y servicios del hospital no se ha seguido la misma evolución. Llama la atención la incidencia de candidemias en el área médica, excluyendo los pacientes de Oncología y Hematología, que muestran la incidencia más alta prácticamente a lo largo de todo el periodo de estudio sin que se haya detectado ningún cambio de tendencia. Es posible que en la primera época los pacientes con infección por VIH tuviesen cierto peso en la incidencia, no obstante la introducción de tratamiento antirretroviral de alta eficacia pero sobretodo de la

disminución en el consumo de opiáceos por vía parenteral han dado lugar a que las candidemias en este grupo de pacientes sean muy aisladas. En los años siguientes, esta situación de mayor concentración de infecciones en los servicios médicos hay que relacionarlo con los cambios producidos en la población. Como han observado otros autores, la edad de los pacientes ingresados es más alta, presentan más comorbilidades, sobretodo neoplasias y además se les somete a tratamientos y a procedimientos más agresivos así como la utilización prolongada de antibióticos. Algunos autores han señalado que también hay que atribuirlo a distintas políticas organizativas de los servicios y no sólo a modificaciones en los factores predisponentes. [180] [208, 209].

La incidencia de los pacientes ingresados en Oncología y Hematología aumenta significativamente a lo largo del tiempo con un incremento anual del 5,2%. En comparación con otras áreas del hospital no es la tasa más elevada y probablemente si analizásemos separadamente los pacientes con neoplasias hematológicas este incremento sería menos marcado, posiblemente por el efecto de la profilaxis con fluconazol [210]. No obstante se han agrupado con los pacientes ingresados en Oncología, la mayoría de ellos con neoplasias sólidas en los que la incidencia no ha disminuido.

El 20% de las candidemias se diagnosticaron en pacientes que estaban ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos, Reanimación, Unidad coronaria y otras zonas de críticos. Este porcentaje es inferior al referido en otros autores de nuestro país que muestran cifras de hasta el 33%,

aunque reflejan situaciones en distinto contexto y en un periodo de tiempo más corto [20]. Clásicamente estas zonas del hospital, han sido consideradas como las de mayor incidencia de candidemia, tal como se observó en un estudio de vigilancia europeo en el que el 6,3% de las infecciones en el torrente circulatorio que ocurrían en la UCI estaban producidas *Candida spp.* [211]. Sin embargo, en nuestro centro, si bien las infecciones parecen haber aumentado a lo largo del periodo de estudio, el análisis detallado de los datos no muestra una pendiente de incremento en la tasa de incidencia por 1.000 pacientes ajustada por extracciones. Es interesante reseñar se ha producido una clara estabilización y se percibe un cambio en la tendencia a partir de los años 2.010-2.011 que deberá ser evaluado en los años posteriores para ver si las cifras de infección vuelven a los niveles previos o continúan disminuyendo. Las razones que han podido motivar estos cambios no están claras pero es muy probable que las nuevas estrategias de prevención de bacteriemias asociadas a catéter que se han implantado en las Unidades de Cuidados Intensivos junto con otras medidas de prevención de infección nosocomial, hayan podido contribuir a la disminución de las candidemias, que en estos servicios en los que la mayoría de las candidemias están relacionadas con las infecciones de catéteres venosos centrales [212].

En el área quirúrgica, por el contrario es donde más han crecido las tasas de candidemias, sobre todo en los servicios de Cirugía General. Hay muchos factores que sin duda contribuyen a esta situación, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, principalmente centrados en

cirugía abdominal, tratamientos prolongados con antibióticos de amplio espectro, nutrición parenteral y utilización de catéteres centrales entre otros. Además de los programas de control de infección, entre las distintas estrategias que se han ensayado para disminuir las infecciones por *Candida spp.* en estos pacientes, está la utilización de fluconazol como profilaxis, por ejemplo en pacientes con perforación de víscera hueca o en el postoperatorio de cirugía colorectal. No obstante se mantiene la controversia sobre la conveniencia de recomendar profilaxis y el riesgo de aparición de especies resistentes y no existen recomendaciones al respecto [53, 161, 213, 214]

En Neonatología, zona con pacientes de alto riesgo, se produjo la quinta parte del total de candidemias con un aumento en la tasa de incidencia a lo largo del tiempo con incremento anual del 5,2% de candidemias por 1.000 ingresos independiente del número de extracciones. Los resultados están en consonancia con un manejo diagnóstico y terapéutico más agresivo en este grupo de pacientes especialmente predispuestos a infecciones. Sin embargo, la tendencia ha empezado a cambiar en los últimos años, desde 2.010-2.011, al igual que ha ocurrido con pacientes ingresados en UCIs. Entre los motivos que han contribuido a esta mejoría se debe valorar la adopción de medidas de control de infección como se ha descrito en otros hospitales [215].

La distribución de las especies en nuestro hospital coincide con la de otros países europeos, *C. albicans* continua siendo la especie mas prevalente, con un incremento anual de 2,7%, sin embargo la tendencia de crecimiento de

otras especies no albicans es superior. *C. glabrata*, muestra un incremento anual del 7%, actualmente considerada como infección emergente y relacionada sobretudo con pacientes ancianos, con neoplasias sólidas, diabetes mellitus, así como exposición previa a azoles y utilización de determinados antibióticos [70, 165, 216-218]. Igualmente aumentan otras especies como *C. krusei* con incremento de 8% y *C. tropicalis* 6%.

C. parapsilosis es la segunda especie más frecuente, sin embargo existe una estabilización y no se muestra una tendencia anual de crecimiento En nuestro hospital es la más prevalente entre pacientes neonatos, sobretudo en las infecciones asociadas a catéter vascular, coincidente con lo descrito en la literatura [219].

Se observa un porcentaje considerable de candidemias polimicrobianas, las bacterias predominantes son cocos Gram positivos, principalmente *Staphylococcus* coagulasa negativa, seguidos por bacilos Gram negativos, sobretudo enterobacterias coincidiendo con lo referido en la literatura. Publicaciones recientes señalan que las infecciones mixtas polimicrobianas son más habituales en pacientes con enfermedades de base más graves, neoplasias hematológicas, estancias hospitalarias prolongadas y que han recibido tratamientos antibióticos previos. Aunque es frecuente que se manifiesten con shock séptico o fallo multiorgánico no se ha demostrado que la mortalidad sea superior a la descrita en las candidemias monomicrobianas [111, 112].

Tal como se ha comentado, el estudio de Marcos-Zambrano y cols. muestra que no se han producido incrementos significativos de resistencia a

antifúngicos en nuestro hospital en el periodo de tiempo mas reciente. No obstante, intentado aportar una visión de la evolución de la sensibilidad a fluconazol a lo largo de estos treinta años hemos revisados todos los estudios de sensibilidad disponibles de épocas anteriores. Aun con las limitaciones propias de una revisión retrospectiva, la influencia de la disponibilidad y de las diferentes técnicas empleadas en el laboratorio de Microbiología a lo largo del tiempo, podemos ver una pendiente de suave crecimiento de las cepas con CMI superior o igual a 4 µg/ml, muy estable a lo largo de seis años y con un pico en el año 2.014 del que todavía no se pueden sacar conclusiones. Mas de dos tercios de las Candidas con sensibilidad disminuida, corresponden a *C. glabrata* y *C. krusei* que como ya se ha mencionado muestran un incremento anual de crecimiento superior a *C. albicans*. Paralelamente hay una disminución de las cepas sensibles [205] .

DEL OBJETIVO 2 :

EVOLUCION DE LOS FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD DE LAS CANDIDEMIAS A LO LARGO DE TREINTA AÑOS

A pesar de los avances en los métodos diagnósticos y de la disponibilidad de nuevos antifúngicos, la mortalidad en la candidemia continua siendo muy elevada.

El objetivo de este estudio es analizar los cambios producidos en los factores de riesgo, las manifestaciones clínicas y los factores relacionados con la mortalidad de los pacientes con candidemia diagnosticados en dos periodos distintos en una misma institución y considerar el factor tiempo como una variable pronostica.

Material y métodos

Características del centro

Se han descrito en la pagina 68.

Diseño del estudio

Periodo de estudio

Se incluyeron todos los hemocultivos procesados desde el 1 de enero de 1985 hasta el 31 de diciembre de 2014.

Sistema de hemocultivos

Se han descrito en la página 70.

Características del estudio

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas correspondientes a 230 pacientes con candidemia seleccionadas aleatoriamente, distribuidos en dos periodos de tiempo de quince años cada uno.

El primer periodo incluyó desde enero del año 1985 a diciembre de 1999 y el segundo desde enero del año 2000 a diciembre del 2014.

Por cada episodio de candidemia se recogieron las siguientes variables de acuerdo a un protocolo de recogida de datos que se muestra en el Anexo 1. :

Número de historia clínica, edad en años, sexo, enfermedades de base (Neoplasia y tipo, diabetes mellitus, EPOC, asma, enfermedad cardiovascular, digestiva, hepática, neurológica, insuficiencia renal crónica, diálisis, infección por VIH)

La clasificación de la gravedad de las enfermedades de base se realizó de acuerdo a los criterios de MacCabe y Jackson [220] como enfermedades rápidamente mortales (supervivencia estimada inferior a dos meses),

últimamente mortales (supervivencia estimada superior a tres meses e inferior a cuatro años) y no mortales (supervivencia superior a cuatro años).

La valoración de los distintas enfermedades de base se realizó según el índice de comorbilidad de Charlson corregido con la edad [221].

Presencia o ausencia de los siguientes factores de riesgo en el momento de la infección o en los 14 días previos: neutropenia < 500 PMN/mm³, trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos, cirugía y tipo, presencia de catéteres, nutrición parenteral, tratamiento antimicrobiano, tratamiento antifúngico previo, esteroides (> 1 mg/kg/día durante < 7 días o $> 0,5$ mg/kg/día durante más de 15 días), traumatismo grave que requiriese ingreso en UCI [178].

Estancia hospitalaria previa durante el año anterior a la candidemia y tiempo de hospitalización en días hasta la aparición de la infección. Servicio en el que estaban ingresados los pacientes cuando se realizó la extracción de los hemocultivos.

Manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico como fiebre y shock séptico y si se produjeron complicaciones: afectación ocular, cutánea o metástasis en otras localizaciones y si se documentaron otras infecciones concomitantes.

Especie de *Candida* aislada, estudio de sensibilidad y número de hemocultivos positivos.

Origen de la candidemia; se atribuyó a infección por catéter vascular si el cultivo semicuantitativo de la punta mostraba más de 15 ufc por placa [222]. Origen urinario o intraabdominal si en los cultivos de orina o

muestras intraabdominales se obtenía la misma levadura que la aislada en sangre, o bien, en ausencia de cultivos, si el paciente presentaba síntomas y signos clínicos de focalidad. Se consideró como de origen cutáneo si existían lesiones cutáneas relevantes con cultivos en los que crecía la misma levadura que en hemocultivos. Se atribuyó a transmisión vertical en las situaciones en las que el médico responsable del paciente neonato así lo había considerado. En el resto de los pacientes se consideró como candidemia de origen desconocido.

Sí se había retirado el catéter vascular y el tiempo en días tras el diagnóstico de candidemia.

El tratamiento antifúngico administrado, tipo y demora en el inicio desde la extracción de los hemocultivos.

Si se produjo el fallecimiento y si éste se relacionó con la infección. La mortalidad se definió como muerte durante el ingreso hospitalario.

Definiciones

Episodio de candidemia: Se consideró un episodio de candidemia si un paciente tenía al menos un hemocultivo positivo para *Candida spp.* [204] Se incluyó un episodio de candidemia por cada paciente, no el número de hemocultivos positivos. Las candidemias aisladas en sangre a lo largo de una semana se consideraron como un único episodio.

Persistencia: Se consideró como persistencia a la obtención de hemocultivos positivos después de una semana del primer aislamiento y tras haber iniciado tratamiento antifúngico adecuado.

Candidemia mixta: Se definió como el aislamiento de dos o más especies diferentes de *Candida* en hemocultivos en el mismo episodio de candidemia.

Candidemia polimicrobiana : Crecimiento simultáneo de *Cándida spp.* y bacterias en el mismo episodio de candidemia.

Análisis estadístico

Los episodios se seleccionaron aleatoriamente a partir de una única base de datos, mantenida prospectivamente por un miembro del staff del Servicio de Microbiología desde el inicio del periodo de estudio.

Las variables continuas de tipo paramétrico se expresaron como media (Desviación estándar DE) y se compararon con el test de la t de Student para muestras independientes. Las variables cualitativas se expresaron mediante porcentajes y se compararon mediante la el test de Chi cuadrado.

La fuerza de la asociación entre variables y el desenlace se calculó como Odds ratio y sus intervalos de confianza del 95%. Las variables pronósticas independientes se identificaron mediante análisis de regresión logística.

Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo. El análisis se realizó con el programa estadístico SPSS 20.0 (IBM, SPSS, Chicago, IL).

Resultados

Desde enero de 1985 hasta diciembre de 2014 se diagnosticaron 1.406 candidemias. Del total de esta base de datos se eligieron aleatoriamente

230 pacientes, 115 pacientes de cada uno de los dos periodos definidos en el estudio.

A continuación se definen las características de los pacientes de ambos periodos:

Pacientes del primer periodo (1.985-1.999):

El 67,9% eran varones, con una media de edad de 41,8 (24,9) años (rango 0 a 94), el 94,7% tenían enfermedades de base o eran neonatos, 14,8% estaban diagnosticados de alguna neoplasia sólida, 47,1% de ellas eran de origen digestivo (Colon, esófago, hígado, páncreas), 17,6% eran tumores ginecológicos, 11,7% tumores urológicos, el 11,7 % tumores de cabeza y cuello, 5,8% cerebrales y 5,8% de pulmón. El 13% de los pacientes estaban tenía enfermedades o neoplasias hematológicas (Linfomas, leucemias, mieloma, síndromes mieloproliferativos), el 20% enfermedades cardiovasculares (Cardiopatía isquémica, hipertensiva, valvulopatías, cardiopatías congénitas), el 15,7% tenía enfermedades digestivas no neoplásicas (ulcera gástrica, duodenal, pancreatitis, enfermedad inflamatoria intestinal) el 13,9% tenía enfermedad hepática y el 6,1% había recibido algún trasplante. El 25,2% tenía infección por VIH y el 20% eran usuarios de drogas por vía parenteral. El 48,7% de los pacientes habían estado ingresados durante el año previo.

Según las escalas de pronóstico de McCabe y Jackson, la enfermedad de base se clasificó como rápidamente fatal en el 9,6% y últimamente fatal en el 46% . Considerando el índice de comorbilidad de Charlson corregido con el factor edad, la puntuación media fue de 4,7 (2,1).

En cuanto otros factores de riesgo, el 22,6% de los pacientes había recibido esteroides, el 82,6% había sido tratado con antibióticos, el 40,9% había sido sometido a algún tipo de cirugía durante el ingreso, siendo el 24,3% de las intervenciones de cirugía abdominal. Se constató cualquier tipo de catéter vascular en el 88,7% de los pacientes y recibían nutrición por vía parenteral el 40%.

Según la distribución por servicios donde estaban ingresados los pacientes en el momento de la extracción de los hemocultivos, el 33,9%, se encontraba en servicios médicos, el 11,3% en el área quirúrgica (Cirugía general, Neurocirugía, Cirugía Cardíaca, Urología, Traumatología), 10,4% en Hematología y Oncología, 29,6% en unidades de críticos de adultos (Unidad de Cuidados Intensivos, Reanimación, UVI cardiovascular), el 11,3% en Neonatología y el 5,2% en diversos servicios en el hospital Infantil.

Con respecto a las manifestaciones clínicas, el 83,5 % presentó fiebre y el 21,7% shock séptico. Se observó afectación cutánea en el 7%. Se constató que se había realizado fondo de ojo en 17 pacientes (14,8%), de ellos 7 presentaron afectación ocular, 41,7% de los explorados y 6,1% del total del grupo. Además se objetivaron un 4,3% de metástasis sépticas en otras localizaciones: dos pacientes tuvieron infecciones condrocostales, uno padeció una tromboflebitis séptica, otro tuvo abscesos hepatoesplénicos y un paciente abscesos musculares. La mediana de días que los pacientes llevaban hospitalizados cuando se diagnosticó la candidemia fue de 19 días (Intervalo intercuartílico p25-75: 9-33), rango de 1 a 180 días.

De acuerdo con el origen, la infección se consideró relacionada con infección por catéter en el 34,8% de los casos, secundaria a foco intraabdominal en el 13,9%, el 6,1% de origen urinario, 10,4% en relación con adicción a drogas intravenosas, 2,6% secundario a lesiones cutáneas, y en el 30,4% se interpretó como de origen desconocido.

En cuanto a la distribución por especies de *Candida*, el 42,6% de los aislados fue *C. albicans*, el 17,4% *C. parapsilosis*, 16,5% *C. glabrata*, 11,3% *C. tropicalis*, 7,8% *C. krusei* y 4,3% otras especies. Se constató candidemia mixta en el 1,7% y el 16,5% fueron candidemias polimicrobianas.

El 20% de los aislados tenían CMI de fluconazol igual o superior a 4 µg/ml, de ellos el 52% correspondía a *C. glabrata*, el 29% *C. krusei* y 18% *C. albicans*. Los pacientes con infecciones por *C. albicans* con sensibilidad disminuida a fluconazol, habían sido tratados con antifúngicos durante los tres meses previos al ingreso actual, eran pacientes con infección por VIH o habían recibido algún trasplante.

En el 41,7% de los casos se retiró el catéter vascular por sospecha de infección del mismo. Considerando el tratamiento empírico de inicio, el 29,6% de los pacientes comenzó tratamiento con fluconazol y el 44,2% con anfotericina B en distintas presentaciones. El 7,8% no recibió ningún tratamiento antifúngico. En el 53% de los pacientes se disponía del tiempo de inicio de tratamiento, en ellos la media de días hasta el inicio de antifúngico fue de 2,5 (2,4) días. Fallecieron el 53% de los pacientes y la muerte se consideró relacionada con la fungemia en el 36,5%.

Se realizó un análisis univariable para determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad relacionada con la candidemia, considerándose las

siguientes variables: edad mayor de 70 años, enfermedades de base, índice de Charlson superior a tres, McCabe rápidamente fatal, factores de riesgo (corticoides previos, uso de antibióticos, nutrición parenteral, cirugía, neutropenia), servicio de ingreso en el momento del diagnóstico (Área médica, quirúrgica, Oncología y Hematología, Unidades de Cuidados Intensivos, Neonatología y hospital infantil), origen de la candidemia, especie no albicans, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, candidemia mixta, candidemia polimicrobiana, presentar fiebre, shock, retirada del catéter vascular, inicio con antifúngicos, tiempo de demora y tipo de antifúngico utilizado, CMI de fluconazol $\geq 4 \mu\text{g/ml}$. Las variables que alcanzaron significación estadística se muestran en la tabla 1 :

Tabla 1 . Factores de riesgo asociados a mortalidad relacionada con candidemia durante el primer periodo, 1.985 -1.999

Análisis univariable			
Variable	OR	IC 95%	P
Enfermedad hepática	4,82	1,54 -15,07	0,004
Receptor de trasplante	12	1,39 - 103,48	0,005
Ingreso en UCI	1,93	1,24 - 3,02	< 0,001
Shock séptico	15,50	4,77 - 50,55	<0,001
Origen intraabdominal	3,60	1,20- 10,80	0,017
Análisis multivariable			
Variable	OR	IC 95%	P
Ingreso en UCI	3,02	1,03 - 8,88	0,044
Shock séptico	8,38	2,20 - 31,88	0,002

Pacientes del segundo periodo. 2.000-2014:

El 63,5% de los pacientes eran varones, la media de edad fue de 47,6 (32) años con un rango de 0 a 91. El 98% tenían enfermedades de base o eran pacientes neonatos. El 36,5% estaban diagnosticados de alguna neoplasia sólida, 52,4% de ellas eran de origen digestivo (Colon, esófago, estomago, hígado, páncreas, vía biliar), 11,9% eran tumores ginecológicos, 11,9% tumores urológicos, el 11,9 % de cabeza y cuello y 7,1% cerebrales. El 7% de los pacientes padecían enfermedades o neoplasias hematológicas, el 29,5% estaba diagnosticado de enfermedades cardiovasculares, el 29,6% tenían enfermedades digestivas o hepáticas, el 15,7% eran diabéticos y el 2,6% había recibido algún trasplante.

Según la escala de McCabe y Jackson, la enfermedad de base se clasificó como rápidamente fatal en 16,5% y últimamente fatal en 32,2%. Considerando el índice de comorbilidad de Charlson corregido con el factor edad, la puntuación media fue de 5,7 (2,7).

En respecto a otros factores de riesgo, el 23,5% de los pacientes habían recibido tratamiento con corticoesteroides y el 97,4% con antibióticos. El 55,7% habían sido intervenidos quirúrgicamente, siendo el 36,5% cirugía abdominal. El 96,5% tenía algún catéter vascular y el 69,6% recibían nutrición por vía parenteral. El 44,3% de los pacientes habían tenido ingresos hospitalarios previos durante el año anterior.

El 13% estaban ingresados en servicios médicos en el momento del diagnóstico de candidemia, 14,7% en Oncología o en Hematología, el 26%

en el área quirúrgica, el 22,6% en Unidades de Cuidados Intensivos y el 22,6% en Neonatología.

Presentaron fiebre en el momento de la candidemia el 80,9% de los pacientes y shock séptico el 35,7%, el 6,1% manifestó lesiones cutáneas y 6% afectación en otras localizaciones, cuatro casos con lesiones cerebrales, uno con afectación hepatoesplénica y dos tromboflebitis supuradas. Se realizó examen de fondo de ojo en el 49,6% de los pacientes observando coriorretinitis en el 3,5%, del total.

La mediana de días que los pacientes llevaban hospitalizados cuando se diagnosticó la candidemia fue de 22 días (Intervalo intercuartílico p25-75: 10-41), rango de 1 a 180 días.

De acuerdo con el origen, la infección se consideró relacionada con infección por catéter en el 56,5% de los casos, secundaria a foco intraabdominal en el 15,7%, y el 22,6% se consideró como candidemia primaria.

La especie más frecuente fue *C. albicans*, aislada en el 44,9% de los casos, seguida de *C. parapsilosis* en el 29,6%, *C. glabrata* en el 8,5%, *C. tropicalis* en el 7,6% y *C. krusei* en el 5,9% de los pacientes. El 13,9% de los aislados tenían CMI de fluconazol igual o superior a 4 µg/ml, el 43% de los aislados correspondían a *C. glabrata* y el 19% a *C. krusei*.

En el 77,4% de los pacientes se retiró el catéter vascular por sospecha de infección. El tratamiento antifúngico empírico fue con azoles en el 44,3%, en el 29,6% con anfotericina B y en el 15,7% con equinocandinas. El 7% de los pacientes no recibió ningún antifúngico. En el 75% de los pacientes se disponía de información sobre el tiempo de inicio de tratamiento, la media

de días hasta el inicio de antifúngico fue de 1,7 días. Fallecieron el 45,2% de los pacientes y la muerte se consideró relacionada con la fungemia en el 20%.

Se realizó un análisis univariable para determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad cuyos resultados se muestran en la tabla 2:

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a mortalidad relacionada con candidemia durante el segundo periodo 2.000-2.014

Análisis univariable			
Variables	OR	IC 95%	P
Receptor de trasplante	8,66	0,75 - 100,12	0,041
Enfermedad renal crónica	3,98	1,09 - 14,47	0,026
Shock séptico	10,27	3,12 - 33,71	< 0,001
Retirada de catéter vascular	0,19	0,007 - 0,53	0,001
No recibir tratamiento antifúngico	8,24	1,80 - 37,61	0,002
Fluconazol CMI \geq 4 μ g/ml	3,20	1,13 - 9,05	0,023
Análisis multivariable			
Variables	OR	IC 95%	P
Shock séptico	14,14	3,02 - 66,21	0,001
Retirada de catéter vascular	0,13	0,02 - 0,63	0,011

Se observaron diferencias significativas entre los dos grupos estudiados. Los pacientes pertenecientes al segundo grupo presentaron más tumores sólidos (36,5% frente a 14,8% , $p < 0,001$), más enfermedades hepáticas

(23,5% frente a 15,7%, $p=0,001$) y menos enfermedades neurológicas (6,1% frente a 3,9%, $p=0,048$), infección por VIH (1,7% frente a 25,2%, $p <0,001$) y adicción a drogas por vía parenteral (0,9% frente a 20%, $p<0,001$) en comparación con el primer grupo. La comorbilidad según el índice de Charlson fue significativamente mayor en el segundo grupo (5,7 frente a 4,7, $p= 0,017$) y los pacientes recibieron más tratamientos antibióticos (96,5% frente a 88,7%, $p<0,001$), nutrición parenteral (69,6% frente a 40%, $p <0,001$), intervenciones quirúrgicas (55,7% frente a 40,9%, $p=0,025$) y tuvieron más catéteres vasculares (96,5% frente a 88,7%, $p=0,004$) que los pacientes del primer grupo. El origen de la candidemia más frecuente en el segundo grupo fue el relacionado con el catéter (56,5% frente a 34,8% $p = 0,001$) y el catéter vascular se retiró con mayor frecuencia en el segundo grupo (77,4% frente a 41,7%, $p <0,001$).

A pesar de que los pacientes del segundo grupo presentaban mayor comorbilidad y mayor frecuencia de shock séptico en el momento del diagnóstico (35,7% frente a 21,7%, $p= 0,009$), la mortalidad asociada a candidemia fue significativamente menor que en los pacientes del primer grupo (20% frente a 36,5%, $p=0,005$; OR 2,30, IC95%: 1,27-4,16). Las características de los pacientes de ambos grupos se muestran en las tablas 3, 4 y 5.

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes del primer y segundo periodos (I)

Características	Todos 1.985-2.014 N=230	Primer periodo 1.985-1.999 N=115	Segundo periodo 2.000-2.014 N=115	P
Edad Media (DE)	44,7	41,8 (24,9)	47,6 (32,1)	0,127
Sexo , hombre	65,6%	67,9%	63,5%	0,488
Enfermedades de base				
Tumores sólidos	26,5%	14,8%	36,5%	0,001
T. hematológicos	9,6%	13%	7%	0,124
Enf. cardiovascular	24,8%	20%	29,5%	0,086
Enf. digestiva	19,5%	15,7%	23,5%	0,001
Enf. hepática	10%	13,9%	6,1%	0,048
Enf. neurológica	11,7%	9,6%	13,9%	0,117
Enf. reumatológica	1,3%	0%	2,6%	0,081
Diabetes mellitus	11,7%	7,8%	15,7%	0,065
EPOC/asma	11,7%	7,8%	15,6%	0,065
ERC	9,6%	9,6%	9,6%	0,909
Infección por VIH	13,5%	25,2%	1,7%	<0,001
ADVP	10,4%	20%	0,9%	<0,001
Trasplante	4,3%	6,1%	2,6%	0,196
McCabe Media (DE)	2,17 (0,7)	2,22 (0,6)	2,09 (0,7)	0,198
Charlson Media (DE)	5,2 (2,4)	4,7 (2,1)	5,7 (2,7)	0,017
Factores de riesgo				
Esteroides	23%	22,6%	23,5%	0,847
Antibióticos	90%	82,6%	97,4%	<0,001
Catéter	92,6%	88,7%	96,5%	0,004
NTP	55%	40%	69,6%	<0,001
Cirugía	48,3%	40,9%	55,7%	0,025
- C. abdominal	30,4%	24,3%	36,5%	0,045
Neutropenia	10,9%	7,8%	13,9%	0,131
Ingresos previos	46,5%	48,7%	44,3%	0,311

DE: Desviación estándar, ERC: Enfermedad renal crónica, NTP: nutrición parenteral. ERC : enfermedad renal crónica

Tabla 4. Características clínicas de los pacientes del primer y segundo períodos (II)

Características	Todos 1.985-2.014 N=230	Primer periodo 1.985-1.999 N=115	Segundo periodo 2.000-2.014 N=115	P
Días de ingreso previo Mediana p25-75	20 (10-36)	19 (9-33)	22 (10-41)	0,159
Servicio				
Médicos	23,4%	33,9%	13 %	<0,001
Onco-hematología	12,6 %	10,4%	14,7%	0,333
Quirúrgicos	18,7%	11,3%	26%	0,004
Críticos	26,1%	29,6%	22,6%	0,230
Neonatos	17%	11,3%	22,6%	0,033
Niños	4,8%	5,2%	4,3%	0,701
Manifestaciones				
Fiebre	82,2%	83,5%	80,9%	0,682
Shock séptico	28,7%	21,7%	35,7%	0,009
Afectación cutánea	6,5%	7%	6,1%	0,817
Coriorretinitis	4,8%	6,1%	3,5%	0,307
Otras	5,6%	5,2%	6%	0,353
Especie de Cándida				
<i>C. albicans</i>	43,7%	42,6%	44,9%	0,690
<i>C. parapsilosis</i>	23,6%	17,4%	29,6%	0,029
<i>C. glabrata</i>	12,4%	16,5%	8,5%	0,240
<i>C. tropicalis</i>	9,4%	11,3%	7,6%	0,492
<i>C. krusei</i>	6,8%	7,8%	5,9%	0,900
Otras	3,8%	4,3%	3,4%	0,701
Candidemia mixta	2,2%	1,7%	2,6%	0,651
<i>C. polymicrobiana</i>	18,2%	16,5%	20%	0,495
CMI Fluconazol $\geq 4\mu\text{g/ml}$	16,9%	20%	13,9%	0,002
Origen de la infección				
Catéter	46,1	34,8%	56,5%	0,001
Urinario	4,3%	6,1%	2,6%	0,196
Abdominal	14,8%	13,9%	15,7%	0,582
Desconocido	26,6%	30,4%	22,6%	0,148
ADVP	10,4%	10,4%	0%	<0,001
Cutáneo	2,6%	2,6%	0%	<0,001
Trasmisión vertical	1,7%	0%	1,7%	<0,001

Tabla 5. Características clínicas de los pacientes del primer y segundo periodos (III)

Características	Todos 1.985-2.014 N=230	Primer periodo 1.985-1.999 N=115	Segundo periodo 2.000-2.014 N=115	P
Retirada de catéter	59,6%	41,7%%	77,4%	<0,001
Tratamiento antifúngico				
Ninguno	7,4%	7,8%	7%	0,801
Fármaco de inicio				
Azoles	37%	29,6%	44,3%	0,020
Candinas	7,8%	0%	15,7%	<0,001
Polienos	37,3%	44,2%	30,4%	0,031
Días hasta inicio de tto.	2,1 (2)	2,5 (2,4)	1,7 (1,7)	0,102
Mortalidad				
Cruda	49,1%	53%	45%	0,235
Relacionada	28,2%	36,5%	20%	0,005

Posteriormente para analizar el impacto del factor tiempo en la mortalidad relacionada con la candidemia, se realizó un análisis univariable y multivariable cuyos resultados se exponen en las tablas:

Tabla 6. Factores de riesgo de mortalidad relacionada con candidemia durante 1.985-2.014. Analisis univariable

Variables	OR	IC 95%	p
Hepatopatía	3,87	1,60 - 9,36	0,002
Enfermedad renal crónica	2,85	1,17 - 6,95	0,017
Ingreso en UCI	2,56	1,37 - 4,79	0,003
Paciente neonato	0,33	0,12 - 0,89	0,024
Trasplante	11,43	2,35 - 55,45	< 0,001
Shock séptico	6,51	3,39 - 12,49	< 0,001
Origen catéter	0,49	0,27 - 0,90	0,022
Retirada de catéter vascular	0,39	0,27 - 0,72	0,002
No recibir antifúngicos	14,82	4,09 - 53,63	< 0,001
CMI Fluconazol $\geq 4\mu\text{g/ml}$	2,42	1,24 - 4,70	0,008
Pertenecer al 2º periodo (2.000-2.014)	0,43	0,24 - 0,78	0,005

Tabla 7. Factores de riesgo de mortalidad relacionada con candidemia durante 1.985 - 2.014. Analisis multivariable

Variable	OR	IC 95%	P
Enfermedad hepática	5,17	1,50 -17,76	0,009
Shock séptico	9,54	3,82 - 23,84	< 0,001
CMI fluconazol $\geq 4\mu\text{g/ml}$	2,40	1,06 - 5,42	0,034
No tto. Antifúngico	6,58	1,40 - 30,77	0,017
Segundo periodo (2.000-2014)	0,193	0,07 - 0,46	< 0,001

Discusión

Este estudio realizado sobre una población de larga evolución histórica, describe las características de los pacientes de una muestra aleatoria y analiza los factores de riesgo asociados a mortalidad incluyendo el factor tiempo.

Los pacientes incluidos en los dos periodos descritos, representan a grupos de individuos que aunque comparten características clínicas y demográficas, también muestran interesantes diferencias. Si bien, la media de edad y el predominio del sexo masculino son superponibles en ambos grupos, en el primer periodo de tiempo, destaca un predominio de sujetos adictos a drogas por vía parenteral, con infección por VIH e ingresados en servicios médicos, mientras que en el segundo grupo se observan pacientes con mayor comorbilidad, medida por el índice de Charlson, presentan más neoplasias, enfermedades digestivas, cardiovasculares, están ingresados en servicios quirúrgicos y sobretodo se incrementa significativamente la proporción de pacientes neonatos. Por el contrario, la frecuencia de individuos ingresados en los servicios de Oncología y Hematología así como en áreas de críticos apenas ha cambiado, siendo muy similar en ambos grupos aunque se observan porcentajes inferiores en el segundo periodo. La proporción de pacientes con candidemia en áreas de críticos es menor que la descrita en otros estudios en los que se muestran cifras entre el 33 y 55% [196, 223-225].

Casi la mitad de los pacientes con candidemia fallece durante el ingreso hospitalario y la mortalidad relacionada con la infección asciende hasta aproximadamente un tercio, estas cifras tan elevadas están en consonancia con las descritas previamente en la literatura [194, 196, 226]. No se han encontrado asociación significativa entre mortalidad y estar ingresado en determinados servicios del hospital, a diferencia de lo referido por otros autores que han mostrado que la mortalidad puede variar de acuerdo a la procedencia de los pacientes, si éstos están ingresados en departamentos médicos o quirúrgicos o unidades de cuidados intensivos, al tratamiento inadecuado o a la complejidad de las enfermedades de base y situación general de los pacientes [11, 227, 228].

El síntoma clínico mas constante de los pacientes con candidemia fue la fiebre sin ningún otro dato clínico más específico. La existencia de situación de shock séptico en el momento del diagnóstico de la candidemia se ha relacionado con mayor mortalidad, coincidiendo con lo referido por otros autores [229]. Un pequeño porcentaje de pacientes mostraron datos de afectación diseminada aunque es posible que la afectación metastásica este infravalorado, ya que no se han realizado necropsias en los pacientes estudiados.

El origen de las candidemias también ha presentado cambios en consonancia con las variaciones en la población de riesgo, han desaparecido prácticamente las infecciones asociadas con la adicción a opiáceos y se ha incrementado la frecuencia las relacionadas con infección por catéter vascular.

La especie predominante de *Candida spp*, continua siendo *C. albicans* aunque se observe un incremento significativo de *C. parapsilosis* en los pacientes en el segundo periodo. No se relaciona ninguna especie en particular con un incremento de mortalidad, al contrario que en otros estudios donde las infecciones producidas por *C parapsilosis* se asociaban a un mejor pronóstico [16, 84]. Tampoco se han observado diferencias de mortalidad entre las infecciones producidas por *C. albicans* y especies no albicans, como *C. glabrata* que se han descrito por diversos autores [67, 73, 111, 198, 230, 231].

Se ha observado un pequeño porcentaje de pacientes con candidemia mixta. Se ha descrito que la candidemia mixta, tiene una incidencia que varía entre el 1,8 al 9,3% de las candidemias y se ha asociado a pacientes con graves enfermedades de base, con ingresos en unidades de cuidados intensivos, tratamientos con antimicrobianos de amplio espectro y colonización de localización múltiple por *Candida spp* . Al igual que ocurre en nuestra serie no se ha demostrado que la mortalidad superior a la observada por fungemia monomicrobiana [107-110, 230]

Un importante porcentaje de los pacientes presentan candidemia polimicrobiana. Ésta es una entidad frecuente, encontrándose que hasta el 48% de las candidemias pueden asociarse a bacteriemia, incluso las cifras podrían ser mayores, debido a la dificultad de crecimiento de *Candida spp*. en medios de hemocultivos no específicos cuando esta sometida a la inhibición producida por el crecimiento bacteriano [113, 114, 230]. Bouza y cols. revisaron 139 episodios acontecidos entre 2000 y 2010 observando

un incremento del 30% en un periodo de 10 años. Se producen en pacientes con estancias en UCI o en Unidades Oncohematológicas y se relacionan con estancia hospitalaria prolongada y shock séptico. No hay unanimidad en cuanto al pronóstico aunque algunas series muestran una mayor mortalidad en las infecciones mixtas [111, 112, 116].

Las pautas de utilización de antifúngicos, lógicamente se han modificado, y de acuerdo con recomendaciones actuales, ha disminuido el tratamiento de inicio con anfotericina en favor de los azoles y sobretodo equinocandinas aunque en este estudio no se ha mostrado que estos cambios no hayan tenido ninguna repercusión en la supervivencia de nuestros pacientes. Tanto la adecuación del tratamiento como el momento de inicio del mismo han demostrado tener importancia en el pronóstico. Así un retraso igual o superior a 48 horas, ha ocasionado una mayor mortalidad que cuando éste se inicia más precozmente [2, 15, 178, 194]. En nuestro análisis no existen diferencias significativa pero si que se observa que en el segundo periodo, la tendencia es a acortar el tiempo de demora hasta el inicio de tratamiento lo que sugiere un mayor grado de sospecha diagnóstica.

Llama la atención que el 7% de los pacientes no recibe ningún antifúngico, este es un hecho se ha descrito en otras publicaciones, y el porcentaje puede llegar hasta el 40%. Los motivos son variados, porque no se llega a conocer el resultado de los hemocultivos, o bien que la candidemia acontece en pacientes en situación terminal por su enfermedad de base o debido a determinadas políticas de tratamiento por las que no se inicia

tratamiento hasta no obtener confirmación con un segundo hemocultivo positivo o por razones no suficientemente aclaradas. La mortalidad en este grupo de paciente es aun mayor, hasta el 63% [14, 230].

Uno de los factores que se asocia a mortalidad relacionada con candidemia es tener infecciones por *Candida spp* con sensibilidad disminuida a fluconazol. La mayoría corresponden a *C. glabratas* y *C. krusei*. Esta asociación no se observa cuando se analizan los dos grupos de pacientes por separado posiblemente por el tamaño de la muestra.

Cuando se comparan los dos periodos de tiempo incluidos en el estudio, observamos como los pacientes del segundo periodo presentan más neoplasias, más comorbilidad que los pertenecientes al primer periodo, no obstante, la mortalidad en el segundo es significativamente inferior comportándose la variable tiempo, como un factor protector. Son múltiples los motivos que pueden explicar esta mejoría en la mortalidad a pesar de tratarse de pacientes más complejos. Es probable que en el segundo periodo, los cambios de actitud frente a las infecciones con un mayor índice de sospecha; la optimización en el manejo de la infección con mayor protocolización y realización de estudios de extensión de la candidemia, con mayor retirada de catéteres; la disponibilidad de nuevos fármacos, como son las equinocandinas con amplio espectro y mejor perfil de toxicidad así como la mayor rapidez en el diagnóstico en el laboratorio de Microbiología todo ello sin duda ha influido en la disminución de la mortalidad relacionada con la infección. En nuestro estudio, también observamos que la mortalidad cruda disminuye sin alcanzar significación,

reflejo de la complejidad y la gravedad de las enfermedades de base de los pacientes con candidemia.

Las limitaciones más importantes del estudio son las propias de un estudio retrospectivo, como la imposibilidad de valoración de los índices pronósticos de pacientes que ingresan en unidades de cuidados intensivos, la falta de información detallada sobre el tratamiento antifúngico administrado en algunos pacientes o el momento en el que se realiza la retirada del catéter. No obstante afecta de forma similar a ambos grupos y permite obtener una visión sobre los cambios clínicos producidos a lo largo del tiempo.

DEL OBJETIVO 3 :

IMPACTO DE LA RETIRADA DEL CATÉTER VASCULAR EN RELACIÓN CON EL ORIGEN DE LA CANDIDEMIA

Es frecuente que no se pueda determinar el foco de las candidemias y en algunos estudios el porcentaje de infecciones de origen desconocido alcanza hasta el 63% [226]. En muchas ocasiones son los datos clínicos o las características del paciente los que orientan hacia un origen u otro. Así, por ejemplo, se ha postulado que pacientes con una neoplasia sólida, que son portadores de un catéter vascular central y presentan una candidemia, probablemente el origen esta en el catéter [70].

Las guías de practica clínica y recomendaciones de sociedades científicas, identifican la retirada del catéter vascular como factor de buen pronostico, incluso hay autores que lo recomiendan también en las candidemias que tienen otro foco para evitar que el catéter se comporte como un reservorio capaz de favorecer la aparición de complicaciones y prolongar la infección. Sin embargo, hay que considerar que tanto la evolución como el beneficio

en la retirada de catéter vascular puede ser distintos según el foco de la infección [232-234].

El objetivo de este estudio, es comparar las características clínicas de las candidemias con infección probada relacionada con el catéter vascular con las infecciones de otro origen, incluyendo las candidemias primarias de las que se dispone de un cultivo de catéter. Analizar el impacto del tiempo de la retirada del catéter en las candidemias relacionadas y en las que están causadas por otro foco, incluyendo las primarias, y determinar si existen diferencias pronósticas.

Material y métodos:

Características del centro

Se describen en la página 68.

Diseño del estudio

Se realizó una revisión de las historias de los pacientes de los que se disponía de un catéter vascular que se hubiera retirado en la semana previa o posterior al diagnóstico de candidemia. Los pacientes se seleccionaron a partir de la población descrita en el segundo objetivo y además se revisaron los pacientes con candidemia diagnosticada entre enero de 2011 y diciembre de 2014 que tuviesen cultivo de catéter retirado.

Se definieron dos grupos, el primero formado por los pacientes con candidemia y cultivo de catéter con crecimiento de *Candida spp.* y el segundo grupo por candidemias con cultivo de catéter negativo para

Candida spp., constituido por infecciones de origen distinto al catéter entre las que se incluyeron también las primarias o de origen desconocido. Por cada episodio de candidemia se recogieron las variables de acuerdo a un protocolo de recogida de datos descrito en el Anexo 1 y además se revisó el tiempo en el que se había realizado la retirada de catéter, si había ocurrido en las primeras 24 horas, en las primeras 48 horas, o después de las 72 horas a partir de la extracción de los hemocultivos con crecimiento de *Candida*.

Sistema de hemocultivos

Se describe en la página 70.

Definiciones

Episodio de candidemia: Se consideró como episodio de candidemia si un paciente tenía al menos un hemocultivo positivo para *Candida spp.* obtenido de una vena periférica [204].

Se incluyó un episodio de candidemia por cada paciente, no el número de hemocultivos positivos. Las candidemias aisladas a lo largo de una semana se consideraron como un único episodio.

Candidemia relacionada con catéter aislamiento de la misma *Candida spp.* en el cultivo semicuantitativo de la punta del catéter (> 15 ufc/placa) y al menos un hemocultivo obtenido de una vena periférica [222]. Los cultivos con crecimiento menor, 1-14 ufc/placa, fueron excluidos del estudio.

Candidemia no relacionada con catéter: Candidemia con cultivo de la punta del catéter negativo o con crecimiento de otro microorganismo diferente a *Candida spp.* obtenida en el cultivo de sangre periférica.

Se consideró como foco urinario o intraabdominal si en los cultivos de orina o muestras intraabdominales se obtenía la misma levadura que la aislada en sangre. Se consideró como de origen cutáneo si existían lesiones cutáneas relevantes con cultivos con la misma levadura que la aislada en hemocultivos. Se atribuyó a transmisión vertical en las situaciones en las que el médico responsable del paciente neonato así lo había considerado *Candidemia primaria* o de origen desconocido a aquellas en las que se contaba con un catéter vascular retirado y con cultivo negativo para *Candida spp.* y no existían cultivos positivos de otras localizaciones ni datos clínicos sugestivos de un origen determinado.

Persistencia: Se consideró a la obtención de hemocultivos positivos tras una semana de haber iniciado tratamiento antifúngico adecuado.

Candidemia mixta: Se definió como el aislamiento de dos o más especies diferentes de *Candida spp.* en hemocultivos en el mismo episodio de candidemia.

Candidemia polimicrobiana : Crecimiento simultáneo de *Cándida spp.* y bacterias en el mismo episodio.

Análisis estadístico

Los episodios se seleccionaron a partir de una única base de datos, mantenida prospectivamente por un miembro del staff del Servicio de Microbiología desde el inicio del periodo de estudio.

Las variables continuas de tipo paramétrico se expresaron como media (Desviación estándar, DE) y se compararon con el test de la t de Student para muestras independientes. Las variables cualitativas se expresaron mediante porcentajes y se compararon mediante la el test de Chi cuadrado. La fuerza de la asociación entre variables y el desenlace se calculó como Odds ratio y sus intervalos de confianza del 95%. Las variables pronósticas independientes se identificaron mediante análisis de regresión logística.

Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo. El análisis se realizó con el programa estadístico SPSS 20.0 (IBM, SPSS, Chicago, IL).

Resultados

Del total de pacientes revisados, se incluyeron 161 con candidemia y catéter vascular retirado y de los que se disponía de información adecuada para el análisis. De ellos, el 58,4% (94/161) presentaron infecciones relacionadas con el catéter y el 41,6% (67/161) se consideraron de otro origen.

El grupo de infección por catéter tuvo una mayor media de edad (45,7 años frente a 36,7 años; $p=0,007$), un menor porcentaje de neonatos (22,3% frente a 41,8; $p= 0,008$), menor frecuencia de enfermedades digestivas (39,4% frente a 55,2%, $p= 0,047$) y de enfermedad renal crónica (2,1% frente a 9%, $p=0,049$).

La media de días de hospitalización previa al diagnóstico de candidemia fue mayor en el grupo del catéter (31,3 días frente 21,9 días; $p = 0,012$) y el

porcentaje de pacientes que había tenido un ingreso hospitalario previo también fue mayor (27,4% frente a 45,5% , $p = 0,025$).

La existencia de candidemia polimicrobiana fue menos frecuente en el grupo de infecciones relacionadas con el catéter (21,3% frente a 35,8%; $p= 0,041$). La presentación clínica con fiebre fue más habitual en el grupo del catéter (91,1% frente a 70,2%; $p=0,001$) y la media del número de hemocultivos positivos también fue mayor en el grupo del catéter (3,4 hemocultivos frente a 2,2 ; $p= 0,002$).

Las características de los pacientes se muestran en las tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes según el foco de la candidemia

Características	Candidemias con catéter retirado N= 161	Candidemia relacionada con catéter N=94	Candidemia de origen distinto a catéter N=67	<i>p</i>
Edad Media (DE)	42 (32)	45,7 (30,4)	36,7 (33,5)	0,007
Sexo , hombre	64 (39,8%)	35 (37,2%)	29 (43,3%)	0,439
Enfermedad de base				
Tumores sólidos	46 (28,6%)	32 (34%)	14 (20,9%)	0,069
T. hematológicos	12 (7,5%)	8 88,5%)	4 (6%)	0,545
Enf. cardiovasc	50 (31,1%)	27 (28,7%)	23 (34,3%)	0,449
Enf. digestiva	74 (46%)	37 (39,4%)	37(55,2%)	0,047
Enf. hepática	9 (5,6%)	5 (5,3%)	4 (6%)	0,859
Enf. neurológica	26 (16,1%)	15 (16%)	11 (16,4%)	0,938
Enf. reumatol	2 (1,2%)	1 (1,1%)	1 (1,5%)	0,809
D. mellitus	19 (11,8%)	10 (10,6%)	9 (13,4%)	0,588
EPOC	17 (10,6%)	11 (11,7%)	6 (9%)	0,576
Asma	5 (3,1%)	3 (3,2%)	2 (3%)	0,941
ERC	8 (5%)	2 (2,1%)	6 (9%)	0,049
Infección VIH	3 (1,9%)	3 (3,2%)	0	0,140
ADVP	1 (0,6%)	1 (1,1%)	0	0,397
Trasplante	7 (4,3%)	4 (,3%)	3 (4,5%)	0,946
McCabe Media (DE)	2,1 (0,7)	2,1 (0,7)	2 (0,7)	0,682
Charlson Media (DE)	5,2 (2,6)	5,1 (2,7)	5,2 (2,3)	0,642

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes según el foco de la candidemia (II)

Características	Candidemias con catéter retirado N= 161	Candidemia relacionada con catéter N=94	Candidemia de origen distinto a catéter N=67	P
Factores de riesgo				
Esteroides	35 (21,9%)	25 (26,6%)	10 (15,2%)	0,085
Antibióticos	152 (95%)	89 (94,7%)	63 (95,5%)	0,825
Catéter	161 (100%)	94 (100%)	67 (100%)	
NTP	112 (74,2%)	64 (71,1%)	48 (78,7%)	0,297
Cirugía	88 (54,7%)	56 (59,6%)	32 (47,8%)	0,138
C. abdominal	58 (36%)	32 (34%)	26 (38,8%)	0,535
Neutropenia	15 (8,6%)	9 (9,6%)	6 (9,1%)	0,866
Ingresos previos	57 (38%)	40 (45,5%)	17 (27,4%)	0,025
Días de hospitalización				
Media (DE)	27,5 (28,4)	31,3 (32)	21,9 (20,8)	0,012
Servicio				
Médicos	14 (8,7%)	10 (10,6%)	4 (6%)	0,300
Onco-Hematología	19 (11,8%)	13 (13,8%)	6 (9%)	0,345
Quirúrgicos	38 (23,6%)	25 (26,6%)	13 (19,4%)	0,289
Críticos	40 (24,8%)	24 (25,5%)	16 (23,9%)	0,811
Neonatos	49 (30,4%)	21 (22,3%)	28 (41,8%)	0,008
Manifestaciones				
Fiebre	122 (83%)	82 (91,1%)	40 (70,2%)	0,001
Shock séptico	38 (26%)	21 (23,9%)	17 (29,3%)	0,463
Afectación cutánea	7 (4,4%)	2 (2,2%)	5 (7,6%)	0,100
Coriorretinitis	8 (6,8%)	6 (8,1%)	2 (4,5%)	0,457
Nº de hemocultivos (+)				
Media (DE)	2,9 (2)	3,4 (2,1)	2,2 (1,5)	0,002

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes según el foco de la candidemia (III)

Características	Candidemias con catéter retirado N= 161	Candidemia relacionada con catéter N=94	Candidemia de origen distinto a catéter N=67	P
Especie de Cándida				
<i>C. albicans</i>	73 (45,3%)	40 (42,6%)	33 (49,3%)	0,400
<i>C. parapsilosis</i>	53 (32,9%)	36 (38,3%)	17 (25,4%)	0,085
<i>C. glabrata</i>	14 (8,7%)	8 (8,5%)	6 (9%)	0,921
<i>C. tropicalis</i>	11 (6,8%)	7 (7,4%)	4 (6%)	0,714
<i>C. krusei</i>	6 (3,7%)	1 (1,1%)	5 (2,5%)	0,035
Otras	6 (3,7%)	3 (3,2%)	3(4,5%)	0,671
Candidemia mixta	4 (2,5%)	3 (3,2%)	1 (1,5%)	0,495
<i>C. polimicrobiana</i>	44 (27,3%)	20 (21,3%)	24 (35,8%)	0,041
CMI Fluco>4µg/ml	23 (14,2%)	12 (12,7%)	11 (17%)	0,392
Origen				
Catéter		94 (100%)	0	
Urinario		0	7 (10,4%)	
Abdominal		0	29 (43,3%)	
Desconocido		0	27 (40,3%)	
Tr. vertical		0	3 (4,5%)	
H. quirúrgica		0	1 (1,5%)	
Retirada de catéter				
Demora en días. Media	2,5 (2,9)	2,3 (2,8)	2,7 (3)	0,334
En las primeras 48h	108 (67,1%)	67 (71,3%)	41 (61,2%)	0,180
Tto antifúngico				
Ningún tratamiento	1 (0,6%)	1 (1,1%)	0	0,549
Fármaco de inicio				
Azoles	70 (45,2%)	38 (42,2%)	32 (49,2%)	0,387
Candinas	33 (21,3%)	23 (25,6%)	10 (15,4%)	0,127
Polienos	52 (33,5%)	29 (32,2%)	23 (35,4%)	0,681
Día inicio de tto. Media	1,7 (1,8)	1,5 (1,7)	2 (1,9)	0,694
En las primeras 48h.	109 (77,3%)	63 (79,7%)	46 (74,2%)	0,435
Mortalidad				
Global	48 (29,8%)	25 (26,6%)	23 (34,3%)	0,290
Relacionada	18 (11,2%)	10 (10,6%)	8 (11,9%)	0,796

Se compararon ambos grupos para encontrar variables asociadas a uno u otro origen, los resultados se muestran en la tabla 4:

Tabla 4. Características clínicas asociadas a candidemia con origen en el catéter

Análisis univariable			
Variables	OR	IC 95%	P
Aislamiento de <i>C. krusei</i>	0,133	0,015 - 1169	0,035
Candidemia polimicrobiana	0,48	0,24 - 0,97	0,041
Paciente neonato	0,40	0,20 - 0,79	0,008
Fiebre > 38°C	4,35	1,73 - 10,94	0,001
Tres o más hemocultivos (+)	3,69	1,85 - 7,34	< 0,001
Análisis multivariable			
Variables	OR	IC 95%	P
Fiebre > 38°C	3,54	1,27 - 9,85	0,015
Tres o más hemocultivos (+)	4,16	2,00- 8,66	<0,001

Posteriormente, se realizó un análisis para determinar los factores de mortalidad en cada uno de los grupos de candidemias.

En las relacionadas con el catéter, no se observó relación significativa con la especie causante de la infección *C. albicans* o no albicans, si se trataba de una candidemia mixta o polimicrobiana, ni con las enfermedades de base del paciente, o si había habido ingresos hospitalarios previos. Tampoco influyó si los pacientes habían sido sometidos a tratamiento quirúrgico de cualquier tipo, si habían recibido tratamiento antibiótico

previo o nutrición parenteral. No se encontró relación con el tiempo de inicio de tratamiento antifúngico, tanto si éste se había iniciado precozmente, en las primeras 48 horas tras el diagnóstico de candidemia, o si había sido tardío. Igualmente el tipo de fármaco con el que se inició el tratamiento tampoco influyó en la mortalidad aunque se observó una tendencia a una mayor supervivencia entre los pacientes que habían comenzado con equinocandinas ($p= 0,058$).

Se comportaron como factores de riesgo de muerte durante el ingreso hospitalario en las infecciones producidas por catéter, el tratamiento previo con corticoides (OR 5,14; IC95%: 1,89-14,01, $p=0,001$) y la existencia de shock séptico en el diagnóstico de la candidemia (OR 3,15; IC 95% : 1,12 - 8,83; $p= 0,025$) y la retirada del catéter en las primeras 24 horas tras la candidemia se comportó como factor protector (OR 0,36, IC 95%: 0,13 - 0,95; $p= 0,036$) (Tabla 5).

Se efectuó un análisis multivariable y en éste únicamente el tratamiento con corticoides (OR 4,21; IC95%: 1,81 - 9,79; $p= 0,001$) y el shock séptico (OR 3,28; IC95%: 1,43 - 7,52; $p= 0,005$) se relacionaron con mortalidad de manera independiente.

Con respecto al grupo de candidemias de origen distinto a la infección por catéter, se realizó el mismo análisis univariable utilizando las mismas variables y solo la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos durante el diagnóstico de candidemia (OR 3,39; IC95%: 1,06 - 10,87; $p= 0,034$) y padecer una enfermedad neurológica (OR 4,37; IC95%: 1,12-17,01; $p= 0,025$) se asociaron significativamente con mayor mortalidad. Se intentó

demostrar si existía alguna relación entre el día de la retirada del catéter y la muerte durante el ingreso sin obtener ninguna asociación (Tabla 5).

En el análisis multivariable, ambas variables mantuvieron asociación estadísticamente significativa con mortalidad, estancia en UCI (OR 3,57; IC95%: 1,06 - 12,01, $p= 0,040$) y enfermedad neurológica (OR 4,62; IC95%: 1,13 - 18,89; $p= 0,033$).

Tabla 5. Relación entre el tiempo de retirada del catéter y mortalidad según el origen de la candidemia.

Tiempo de retirada del catéter vascular	OR	IC95%	p
En las primeras 24 horas			
Origen de la candidemia			
- Catéter	0,36	0,13 - 0,95	0,036
- No catéter	1,01	0,36 - 2,80	0,981
En las primeras 48 horas			
Origen de la candidemia			
- Catéter	0,62	0,23 - 1,66	0,348
- No catéter	0,74	0,26 - 2,07	0,570
A partir de 72 horas			
Origen de la candidemia			
- Catéter	1,07	0,34 - 3,40	0,900
- No catéter	1,20	0,37- 3,87	0,759

Discusión

En este estudio realizado en pacientes con candidemia de distinto origen y con catéter vascular retirado, se muestran algunas características diferenciales entre las candidemias de distinto origen que podrían contribuir a sospechar el foco de la infección. Es de destacar una mayor

frecuencia de la presencia de fiebre en las candidemias causadas por infección de catéter. En una publicación reciente sobre las manifestaciones clínicas de las bacteriemias relacionadas con el catéter, se observa que las producidas tanto por *Candida spp* como por bacilos Gram negativos, se acompañan de fiebre más elevada con tiritona y un mayor incremento de marcadores inflamatorios en comparación con las causadas por cocos Gram positivos y se apunta a este hallazgo como un síntoma que se debe considerar y ser tenido en cuenta en el momento de la elección de tratamientos empíricos [235].

El número de hemocultivos positivos en las candidemias por catéter se ha señalado como un método sencillo para predecir el origen de la candidemia. Se ha demostrado que cuando un paciente con candidemia al que se le han extraído al menos tres hemocultivos, presenta crecimiento en menos de dos de ellos la probabilidad de que la infección esté relacionada con el catéter es muy baja y que se deben buscar otros focos [45, 178]. Nuestros resultados muestran que el número de hemocultivos positivos es significativamente mayor en el grupo de las candidemias por catéter frente a las producidas a partir de otro foco coincidiendo con lo demostrado por otros autores.

Es sabido que el aislamiento de determinadas especies de *Candida spp* en sangre también orienta sobre el foco de la fungemia. Aunque *C parapsilosis* se ha relacionado repetidamente con candidemias por catéter, no hemos podido reproducir estos resultados en nuestro estudio [81] [219, 236]. Por el contrario, sí hemos observamos diferencias en el porcentaje de aislamiento de *C. krusei*, aunque con un número muy pequeño de

episodios, se muestra un porcentaje mayor en el grupo de las candidemias de origen distinto al catéter. Como ya había mostrado previamente Muñoz y cols, los aislamientos de *C. krusei* se asocian con origen desconocido, y otros autores no han podido de terminar si la fuente de la infección por *C. krusei* se debía a catéter o a translocación desde el tracto gastrointestinal [90, 94].

Existe un predominio de candidemias polimicrobianas en el grupo de infecciones no relacionadas con el catéter aunque no alcanza significación en el análisis multivariable. En estudios previos se ha apuntado que las infecciones mixtas por *Candida spp* y bacterias con frecuencia se observan en infecciones intraabdominales o bien no se llega a poder especificar el posible origen [110, 111, 113].

No se ha observado diferencias de mortalidad según los distintos focos de candidemia aunque otros estudios si han podido demostrar un peor pronóstico con las candidemias de origen intraabdominal [17]

Considerando el momento de la retirada del catéter, no se ha logrado determinar si existe un plazo de tiempo que influya en el pronóstico de las candidemias primarias o en las de un origen distinto al catéter. En el análisis univariable, se ha observado una disminución significativa de la mortalidad cuando se retira el catéter en las primeras 24 horas en las candidemias producidas por catéter en pacientes no seleccionados. Probablemente el tamaño de la muestra ha influido en el resultado.

Es importante considerar que en la mayoría de los pacientes el catéter se retiró muy precozmente, así en el grupo de las infecciones por catéter este retira en los dos primeros días tras el diagnóstico en el 70 % de los casos,

con una media de demora de 2,3 días. En otros estudios el porcentaje de pacientes con retirada precoz es mucho menor, no llegando el 50% y es posible que esta mayor rapidez en la resolución del foco haya pesado a la hora de poder demostrar la relación entre el tiempo en el que se quita el catéter y la mortalidad [185].

Se ha demostrado que el tipo de catéter es el factor que más influye en el retraso de la retirada, siendo mayor en los catéteres tunelizados [237]. En la mayor demora en la retirada de los catéteres tunelizados influye tanto la complejidad de los pacientes portadores de este tipo de vías como la mayor dificultad para su retirada, que precisa ser realizada por el servicio de Cirugía.

En los pacientes con candidemias primarias y cultivo de catéter negativo así como en las de cualquier origen no se observa ningún cambio en el pronóstico independientemente de si se retrasa o no la retirada del catéter. En este grupo, aunque la retirada también es rápida, sí se observa un mayor retraso. El porcentaje de catéteres retirados en los primeros dos días es algo menor, del 61% con una media de demora en días de 2,7 sin que suponga una mayor mortalidad.

Con respecto al tratamiento antifúngico, ocurre algo similar a lo observado con la retirada de la vía, también se realiza muy precozmente. El 77% de los pacientes del conjunto de la población estudiada reciben la primera dosis de antifúngico dentro de los dos primeros días tras el diagnóstico de candidemia, en el 79,7% en el grupo del catéter y en el 74,2% en las candidemias de otro origen. Es posible que este hecho haya influido a la

hora de demostrar asociación entre demora de tratamiento adecuado y mortalidad.

Finalmente, otros factores de riesgo de mortalidad relacionados con las infecciones por catéter, la existencia de shock séptico y tratamiento con corticoides, así como los asociados a candidemias de otro origen, ingreso en UCI y enfermedad neurológica son factores conocidos asociados a riesgo de candidemia en general y también como variables pronósticas [15, 209, 229, 238].

Existen limitaciones en el estudio derivadas de su carácter retrospectivo. Hay pacientes con candidemia asociada a catéter no se incluyeron en el estudio porque aunque el catéter fue retirado éste no se envió al laboratorio para realizar cultivo. Tampoco se dispone de la información sobre las características de los catéteres en todos los casos por lo que no se han podido establecer conclusiones al respecto.

CONCLUSIONES GENERALES

1. Los datos de nuestro estudio sostienen la hipótesis de un aumento en la incidencia de candidemia en los últimos años.
2. Dicho crecimiento puede explicarse tanto por un deterioro por las enfermedades de base y mayor comorbilidad de la población, como por un aumento del índice de sospecha de candidemia que se asocia a un mayor número de extracciones de hemocultivos.
3. La evolución de la incidencia de la candidemia no es uniforme por servicios. En servicios médicos, aún partiendo de tasas altas no se detecta un aumento en años recientes, como tampoco se observan claros incrementos en las unidades de pacientes críticos ni en Pediatría.
4. *C. albicans* es la especie predominante en las candidemias pero se observa un incremento de especies no albicans como *C. glabrata* y *C. krusei* a lo largo del tiempo del estudio.
5. La resistencia a fluconazol se ha mantenido baja en el conjunto de las Candidas aisladas en nuestro estudio.
6. La población con candidemia de los últimos quince años no es comparable a la población de los quince años previos y se caracteriza por una mayor incidencia de factores de riesgo y comorbilidad.

7. Pese a la morbilidad de la población y de la evolución de las especies de *Candida* no sensibles a fluconazol, la mortalidad relacionada con la candidemia ha descendido notablemente en años recientes (20% frente a 36%)
8. Los factores de riesgo asociados con la mortalidad fueron padecer hepatopatía crónica, estar en situación de shock séptico, aislamiento de *Candida spp* con sensibilidad disminuida a fluconazol, no recibir tratamiento antifúngico y haber presentado candidemia en los primeros quince años del estudio.
9. La existencia de fiebre y el crecimiento de *Candida spp.* al menos en tres hemocultivos se asocian a candidemia relacionada con infección de catéter
10. La retirada del catéter en las primeras 24 horas tras el diagnóstico de candidemia influye en la evolución de las candidemias con origen en el catéter, no pudiendo demostrar ningún impacto en las de otros focos.

ANEXOS

ANEXO 1. Hoja de Recogida de datos

1. Número de historia :.....
2. Edad en años:.....3. Sexo :
4. Enfermedades de base:
 Neoplasia sólida : Si/No.....Tipo de tumor:
 Enfermedad hematológica Si/No.....Tipo.....
 Enf. digestivas:Enf. hepática:
 Enf. cardiovascular:Enf. neurológica:
 Enf. renal crónica. (creatinina > 2 m g/dl), hemodiálisis, diálisis
 peritoneal): Si/No.....
 Enf. reumatológica:Diabetes mellitus.....
 EPOC/asma:Inf. Por VIH:ADVP:

 Trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos: :
5. Factores de riesgo (en el momento de la infección o en los 14 días
 previos) :
 Cirugía: Si/No.....Tipo: Abdominal.....Urológica.....Cardio-vascular.....
 Neurocirugía.....Ortopédica-traumatológica.....
 Neutropenia<500 PMN/mm³:
 Traumatismo con ingreso en UCI.....
 Tratamiento antibiótico (14 días previos).....
 Nutrición parenteral (14 días previos)
 Catéter venoso central :

6. Datos clínicos

Índice Ponderado de Comorbilidad (**Charlson**)

Asigne 1 punto por cada uno	Si	No	Asigne 2 puntos por cada uno	Si	No
Infarto de miocardio			Hemiplejia		
Insuf. cardiaca congestiva			Nefropatía moderada/grave		
Enfermedad vascular periférica			Diabetes mellitus con repercusión orgánica		
Enfermedad cerebro-vascular			Cualquier tumor		
Demencia			Leucemia		
Enfermedad pulmonar crónica			Linfoma		
Colagenosis					
Enfermedad ulcerosa					
Hepatopatía leve					
Diabetes					
Asigne 3 puntos por cada uno			Asigne 6 puntos por cada uno		
Hepatopatía moderada/grave			Tumor metastasico		
			Sida		

De 50 años en adelante se añade un punto por cada década.

Puntuación total de comorbilidad (expresada como puntos totales):.....

McCabe y Jackson (situación basal previa al ingreso).....

1. Rápidamente fatal (se espera que fallezca antes de dos meses).
2. Últimamente fatal (se espera que fallezca entre dos meses y dos años).
3. No fatal (no se espera que fallezca antes de cuatro años).

Hospitalización:

UCI:.....Servicios médicos:.....Oncohematología.....

Sevicios quirúrgicos.....Neonatología:.....Hosp. Infantil:

Manifestaciones clínicas: 1. Fiebre.....2. Shock séptico.....

* **Shock séptico:** Sepsis con hipotensión a pesar de aporte de líquidos

adecuado, junto con alteraciones de la perfusión que pueden incluir pero

no se limitan a: acidosis láctica, oliguria, o una alteración aguda en el

estado mental. Los pacientes tratados con fármacos inotropos o

vasopresores pueden no estar hipotensos en el momento en que se miden

las alteraciones en la perfusión.

Examen fondo de ojo Afectación ocular.....

Otras metástasis: Si/No.....Localización:

7. Origen de la candidemia:

Catéter.....intraabdominalurinaria.....primaria.....Otras:.....

8. Especie de Candida:

C. albicans.....*C. parapsilosis*.....*C. Krusei*.....*C. tropicalis*

C. glabrata..... Otras:.....

Candidemia mixta: Si/No..... Candidemia polimicrobiana. Si/No:

Bacteria :..1.....2.....3.....

Sensibilidad antifungicos expresado en CMI;

Fluconazol,Voriconazol.....Caspofungina.....

Anidulofungina.....Micafungina.....Anfotericina B.....

9. Tratamiento

Retirada de catéter :Días tras diagnostico:

Antifúngico de inicio :

Azoles:Equinocandinas:.....Anfotericina:.....

Días de demora de inicio de tratamiento :

MuerteAtribuible a candidemia:

BIBLIOGRAFIA

1. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Horan T, *et al.* Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991,**91**:86S-89S.
2. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004,**39**:309-317.
3. Beck-Sague C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *J Infect Dis* 1993,**167**:1247-1251.
4. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, *et al.* Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2004,**38**:311-320.
5. Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Stein B, Hollick R, Lockhart SR, *et al.* Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011. *Clin Infect Dis* 2012,**55**:1352-1361.

6. Rodriguez-Creixems M, Alcala L, Munoz P, Cercenado E, Vicente T, Bouza E. Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985-2006. *Medicine (Baltimore)* 2008;**87**:234-249.
7. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Secular trends in candidemia-related hospitalization in the United States, 2000-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;**29**:978-980.
8. Colombo AL, Guimaraes T, Silva LR, de Almeida Monfardini LP, Cunha AK, Rady P, *et al.* Prospective observational study of candidemia in Sao Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;**28**:570-576.
9. Chen YC, Chang SC, Sun CC, Yang LS, Hsieh WC, Luh KT. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections at a teaching hospital in Taiwan, 1981 to 1993. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;**18**:369-375.
10. Klingspor L, Tornqvist E, Johansson A, Petrini B, Forsum U, Hedin G. A prospective epidemiological survey of candidaemia in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2004;**36**:52-55.
11. Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfredsson M. Nationwide study of candidemia, antifungal use, and antifungal drug resistance in Iceland, 2000 to 2011. *J Clin Microbiol* 2013;**51**:841-848.
12. Arendrup MC, Bruun B, Christensen JJ, Fuursted K, Johansen HK, Kjaeldgaard P, *et al.* National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011;**49**:325-334.

13. Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila VJ, Koivula I, Lumio J, Kotilainen P, *et al.* Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004-2007. *BMC Infect Dis* 2010,**10**:312.
14. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, *et al.* Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004,**23**:317-322.
15. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, *et al.* Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005,**43**:1829-1835.
16. Rodríguez-Hernández MJ, Ruiz-Pérez de Pipaón M, Márquez-Solero M, Martín-Rico P, Castón-Osorio JJ, Guerrero-Sánchez FM, *et al.* [Candidemias: multicentre analysis in 16 hospitals in Andalusia (Spain)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011,**29**:328-333.
17. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, *et al.* Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2014,**20**:O245-254.
18. Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, Hachem R, Rolston KV, Raad, II, *et al.* Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer* 2009,**115**:4745-4752.

19. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med* 1995;**155**:1177-1184.
20. Almirante B, Rodriguez D, Cuenca-Estrella M, Almela M, Sanchez F, Ayats J, *et al.* Epidemiology, risk factors, and prognosis of Candida parapsilosis bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:1681-1685.
21. Munoz P, Giannella M, Fanciulli C, Guinea J, Valerio M, Rojas L, *et al.* Candida tropicalis fungaemia: incidence, risk factors and mortality in a general hospital. *Clin Microbiol Infect* 2011;**17**:1538-1545.
22. Bassetti M, Trecarichi EM, Righi E, Sanguinetti M, Bisio F, Posteraro B, *et al.* Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;**58**:325-331.
23. Wang H, Liu N, Yin M, Han H, Yue J, Zhang F, *et al.* The epidemiology, antifungal use and risk factors of death in elderly patients with candidemia: a multicentre retrospective study. *BMC Infect Dis* 2014;**14**:609.
24. Muskett H, Shahin J, Eyres G, Harvey S, Rowan K, Harrison D. Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients: a systematic review. *Crit Care* 2011;**15**:R287.
25. Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med* 2006;**355**:1154-1159.

26. Verduyn Lunel FM, Meis JF, Voss A. Nosocomial fungal infections: candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999,**34**:213-220.
27. Nucci M, Colombo AL, Silveira F, Richtmann R, Salomao R, Branchini ML, *et al.* Risk factors for death in patients with candidemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998,**19**:846-850.
28. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, *et al.* Factors associated with candidemia caused by non-albicans *Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2008,**46**:1206-1213.
29. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, *et al.* Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis* 2001,**33**:177-186.
30. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006,**34**:857-863.
31. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, *et al.* Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol* 2004,**42**:1519-1527.
32. Flevari A, Theodorakopoulou M, Velegraki A, Armaganidis A, Dimopoulos G. Treatment of invasive candidiasis in the elderly: a review. *Clin Interv Aging* 2013,**8**:1199-1208.

33. Wang H, Wu DW, Han H, Yue JF, Zhang F, Shan TC, *et al.* Antibiotics exposure, risk factors, and outcomes with *Candida albicans* and non-*Candida albicans* candidemia. Results from a multi-center study. *Saudi Med J* 2014,**35**:153-158.
34. Kauffman CA. Fungal infections in older adults. *Clin Infect Dis* 2001,**33**:550-555.
35. Shetty SS, Harrison LH, Hajjeh RA, Taylor T, Mirza SA, Schmidt AB, *et al.* Determining risk factors for candidemia among newborn infants from population-based surveillance: Baltimore, Maryland, 1998-2000. *Pediatr Infect Dis J* 2005,**24**:601-604.
36. Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, Serena C, Nguyen Q, Marriott D, *et al.* Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics* 2009,**123**:1360-1368.
37. Roilides E. Invasive candidiasis in neonates and children. *Early Hum Dev* 2011,**87 Suppl 1**:S75-76.
38. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, *et al.* Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001,**20**:1119-1124.
39. Karabinis A, Hill C, Leclercq B, Tancrede C, Baume D, Andreumont A. Risk factors for candidemia in cancer patients: a case-control study. *J Clin Microbiol* 1988,**26**:429-432.

40. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989;**149**:2349-2353.
41. Swindell K, Lattif AA, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Parenteral lipid emulsion induces germination of *Candida albicans* and increases biofilm formation on medical catheter surfaces. *J Infect Dis* 2009;**200**:473-480.
42. Solomon SL, Khabbaz RF, Parker RH, Anderson RL, Geraghty MA, Furman RM, *et al.* An outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in patients receiving parenteral nutrition. *J Infect Dis* 1984;**149**:98-102.
43. McNeil MM, Lasker BA, Lott TJ, Jarvis WR. Postsurgical *Candida albicans* infections associated with an extrinsically contaminated intravenous anesthetic agent. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:1398-1403.
44. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, *et al.* Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;**49**:1-45.
45. Bouza E, Alcala L, Munoz P, Martin-Rabadan P, Guembe M, Rodriguez-Creixems M. Can microbiologists help to assess catheter involvement in candidaemic patients before removal? *Clin Microbiol Infect* 2013;**19**:E129-135.
46. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, *et al.* Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level

- quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 2012,**54**:1110-1122.
47. Luzzati R, Cavinato S, Deiana ML, Rosin C, Maurel C, Borelli M. Epidemiology and outcome of nosocomial candidemia in elderly patients admitted prevalently in medical wards. *Aging Clin Exp Res* 2014.
48. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, Jr., *et al.* Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009,**48**:503-535.
49. Liu CY, Huang LJ, Wang WS, Chen TL, Yen CC, Yang MH, *et al.* Candidemia in cancer patients: impact of early removal of non-tunneled central venous catheters on outcome. *J Infect* 2009,**58**:154-160.
50. Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2002,**34**:591-599.
51. Myerowitz RL. Gastrointestinal and disseminated candidiasis. An experimental model in the immunosuppressed rat. *Arch Pathol Lab Med* 1981,**105**:138-143.
52. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 2001,**33**:1959-1967.
53. Holzknecht BJ, Thorup J, Arendrup MC, Andersen SE, Steensen M, Hesselheldt P, *et al.* Decreasing candidaemia rate in abdominal

- surgery patients after introduction of fluconazole prophylaxis*. *Clin Microbiol Infect* 2011,**17**:1372-1380.
54. Ekenna O, Sherertz RJ, Bingham H. Natural history of bloodstream infections in a burn patient population: the importance of candidemia. *Am J Infect Control* 1993,**21**:189-195.
55. Spebar MJ, Pruitt BA, Jr. Candidiasis in the burned patient. *J Trauma* 1981,**21**:237-239.
56. Faix RG, Kovarik SM, Shaw TR, Johnson RV. Mucocutaneous and invasive candidiasis among very low birth weight (less than 1,500 grams) infants in intensive care nurseries: a prospective study. *Pediatrics* 1989,**83**:101-107.
57. Darmstadt GL, Dinulos JG, Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis, and management guidelines. *Pediatrics* 2000,**105**:438-444.
58. Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A, Kluytmans J, Co-operative Group of the European Study Group on Nosocomial I. A European perspective on nosocomial urinary tract infections I. Report on the microbiology workload, etiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-003 study). European Study Group on Nosocomial Infections. *Clin Microbiol Infect* 2001,**7**:523-531.
59. Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, Leon C, Palomar M, Jorda R, Carrasco N, *et al.* Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. *Intensive Care Med* 2003,**29**:1069-1076.
60. Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY, CandiRea Study G. Candidemia and candiduria in critically ill patients

- admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med* 2008,**34**:292-299.
61. Ang BS, Telenti A, King B, Steckelberg JM, Wilson WR. Candidemia from a urinary tract source: microbiological aspects and clinical significance. *Clin Infect Dis* 1993,**17**:662-666.
62. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2006,**20**:485-506.
63. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Messer SA, Houston A, *et al*. Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2000,**44**:747-751.
64. Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS, *et al*. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis* 1999,**29**:1164-1170.
65. Peman J, Canton E, Gobernado M, Spanish EWGoC. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005,**24**:23-30.
66. Wu Z, Liu Y, Feng X, Liu Y, Wang S, Zhu X, *et al*. Candidemia: incidence rates, type of species, and risk factors at a tertiary care academic hospital in China. *Int J Infect Dis* 2014,**22**:4-8.

67. Alonso-Valle H, Acha O, Garcia-Palomo JD, Farinas-Alvarez C, Fernandez-Mazarrasa C, Farinas MC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology and factors influencing mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;**22**:254-257.
68. Macphail GL, Taylor GD, Buchanan-Chell M, Ross C, Wilson S, Kureishi A. Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. *Mycoses* 2002;**45**:141-145.
69. Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* 2002;**50**:243-260.
70. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* 2008;**112**:2493-2499.
71. Puig-Asensio M, Peman J, Zaragoza R, Garnacho-Montero J, Martin-Mazuelos E, Cuenca-Estrella M, *et al.* Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med* 2014;**42**:1423-1432.
72. Messer SA, Jones RN, Fritsche TR. International surveillance of *Candida* spp. and *Aspergillus* spp.: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2003). *J Clin Microbiol* 2006;**44**:1782-1787.
73. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, *et al.* Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019

- patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009,**48**:1695-1703.
74. Clark TA, Slavinski SA, Morgan J, Lott T, Arthington-Skaggs BA, Brandt ME, *et al.* Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a community hospital. *J Clin Microbiol* 2004,**42**:4468-4472.
75. Kuhn DM, Ghannoum MA. *Candida* biofilms: antifungal resistance and emerging therapeutic options. *Curr Opin Investig Drugs* 2004,**5**:186-197.
76. Mukherjee PK, Chandra J. *Candida* biofilm resistance. *Drug Resist Updat* 2004,**7**:301-309.
77. Beyda ND, Lewis RE, Garey KW. Echinocandin resistance in *Candida* species: mechanisms of reduced susceptibility and therapeutic approaches. *Ann Pharmacother* 2012,**46**:1086-1096.
78. Forrest GN, Weekes E, Johnson JK. Increasing incidence of *Candida parapsilosis* candidemia with caspofungin usage. *J Infect* 2008,**56**:126-129.
79. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992,**15**:414-421.
80. Lecciones JA, Lee JW, Navarro EE, Witebsky FG, Marshall D, Steinberg SM, *et al.* Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis* 1992,**14**:875-883.

81. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:1122-1128.
82. Montravers P, Mira JP, Gangneux JP, Leroy O, Lortholary O, AmarCand study g. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect* 2011;**17**:1061-1067.
83. Farmakiotis D, Tarrand JJ, Kontoyiannis DP. Drug-resistant *Candida glabrata* infection in cancer patients. *Emerg Infect Dis* 2014;**20**:1833-1840.
84. Pfaller MA, Andes DR, Diekema DJ, Horn DL, Reboli AC, Rotstein C, *et al.* Epidemiology and outcomes of invasive candidiasis due to non-albicans species of *Candida* in 2,496 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH) registry 2004-2008. *PLoS One* 2014;**9**:e101510.
85. Nucci M, Colombo AL. Candidemia due to *Candida tropicalis*: clinical, epidemiologic, and microbiologic characteristics of 188 episodes occurring in tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;**58**:77-82.
86. Adhikary R, Joshi S. Species distribution and anti-fungal susceptibility of *Candidaemia* at a multi super-specialty center in Southern India. *Indian J Med Microbiol* 2011;**29**:309-311.
87. Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J, Francesconi A, Kasai M, Filioti J, *et al.* *Candida tropicalis* in a neonatal intensive care unit: epidemiologic and molecular analysis of an outbreak of infection

- with an uncommon neonatal pathogen. *J Clin Microbiol* 2003,**41**:735-741.
88. Abbas J, Bodey GP, Hanna HA, Mardani M, Girgawy E, Abi-Said D, *et al*. *Candida krusei* fungemia. An escalating serious infection in immunocompromised patients. *Arch Intern Med* 2000,**160**:2659-2664.
89. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Johnson TR, Karp JE, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991,**325**:1274-1277.
90. Munoz P, Sanchez-Somolinos M, Alcala L, Rodriguez-Creixems M, Pelaez T, Bouza E. *Candida krusei* fungaemia: antifungal susceptibility and clinical presentation of an uncommon entity during 15 years in a single general hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005,**55**:188-193.
91. Safdar A, van Rhee F, Henslee-Downey JP, Singhal S, Mehta J. *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia after high-risk allogeneic marrow transplantation: no adverse effect of low-dose fluconazole prophylaxis on incidence and outcome. *Bone Marrow Transplant* 2001,**28**:873-878.
92. Jarque I, Saavedra S, Martin G, Peman J, Perez Belles C, Sanz MA. Delay of onset of candidemia and emergence of *Candida krusei* fungemia in hematologic patients receiving prophylactic fluconazole. *Haematologica* 2000,**85**:441-443.

93. Hope W, Morton A, Eisen DP. Increase in prevalence of nosocomial non-*Candida albicans* candidaemia and the association of *Candida krusei* with fluconazole use. *J Hosp Infect* 2002;**50**:56-65.
94. Schuster MG, Meibohm A, Lloyd L, Strom B. Risk factors and outcomes of *Candida krusei* bloodstream infection: a matched, case-control study. *J Infect* 2013;**66**:278-284.
95. Peman J, Canton E, Quindos G, Eraso E, Alcoba J, Guinea J, *et al.* Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother* 2012;**67**:1181-1187.
96. Atkinson BJ, Lewis RE, Kontoyiannis DP. *Candida lusitanae* fungemia in cancer patients: risk factors for amphotericin B failure and outcome. *Med Mycol* 2008;**46**:541-546.
97. Hawkins JL, Baddour LM. *Candida lusitanae* infections in the era of fluconazole availability. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:e14-18.
98. Pfaller MA, Diekema DJ, Mendez M, Kibbler C, Erzsebet P, Chang SC, *et al.* *Candida guilliermondii*, an opportunistic fungal pathogen with decreased susceptibility to fluconazole: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK antifungal surveillance program. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:3551-3556.
99. Girmenia C, Pizzarelli G, Cristini F, Barchiesi F, Spreghini E, Scalise G, *et al.* *Candida guilliermondii* fungemia in patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:2458-2464.
100. Ells R, Kock JL, Pohl CH. *Candida albicans* or *Candida dubliniensis*? *Mycoses* 2011;**54**:1-16.

101. Loreto ES, Scheid LA, Nogueira CW, Zeni G, Santurio JM, Alves SH. *Candida dubliniensis*: epidemiology and phenotypic methods for identification. *Mycopathologia* 2010,**169**:431-443.
102. Khan Z, Ahmad S, Joseph L, Chandy R. *Candida dubliniensis*: an appraisal of its clinical significance as a bloodstream pathogen. *PLoS One* 2012,**7**:e32952.
103. Reuter CW, Morgan MA, Bange FC, Gunzer F, Eder M, Hertenstein B, *et al.* *Candida kefyr* as an emerging pathogen causing nosocomial bloodstream infections in neutropenic leukemia patients. *Clin Infect Dis* 2005,**41**:1365-1366.
104. Dufresne SF, Marr KA, Sydnor E, Staab JF, Karp JE, Lu K, *et al.* Epidemiology of *Candida kefyr* in patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* 2014,**52**:1830-1837.
105. Odds FC, Bernaerts R. CHROMagar *Candida*, a new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important *Candida* species. *J Clin Microbiol* 1994,**32**:1923-1929.
106. Yera H, Poulain D, Lefebvre A, Camus D, Sendid B. Polymicrobial candidaemia revealed by peripheral blood smear and chromogenic medium. *J Clin Pathol* 2004,**57**:196-198.
107. Guerra-Romero L, Telenti A, Thompson RL, Roberts GD. Polymicrobial fungemia: microbiology, clinical features, and significance. *Rev Infect Dis* 1989,**11**:208-212.
108. Pulimood S, Ganesan L, Alangaden G, Chandrasekar P. Polymicrobial candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002,**44**:353-357.

109. Boktour MR, Kontoyiannis DP, Hanna HA, Hachem RY, Girgawy E, Bodey GP, *et al.* Multiple-species candidemia in patients with cancer. *Cancer* 2004,**101**:1860-1865.
110. Jensen J, Munoz P, Guinea J, Rodriguez-Creixems M, Pelaez T, Bouza E. Mixed fungemia: incidence, risk factors, and mortality in a general hospital. *Clin Infect Dis* 2007,**44**:e109-114.
111. Kim SH, Yoon YK, Kim MJ, Sohn JW. Risk factors for and clinical implications of mixed Candida/bacterial bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2013,**19**:62-68.
112. Bouza E, Burillo A, Munoz P, Guinea J, Marin M, Rodriguez-Creixems M. Mixed bloodstream infections involving bacteria and Candida spp. *J Antimicrob Chemother* 2013,**68**:1881-1888.
113. Klotz SA, Chasin BS, Powell B, Gaur NK, Lipke PN. Polymicrobial bloodstream infections involving Candida species: analysis of patients and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007,**59**:401-406.
114. Cateau E, Cognee AS, Tran TC, Vallade E, Garcia M, Belaz S, *et al.* Impact of yeast-bacteria coinfection on the detection of Candida sp. in an automated blood culture system. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012,**72**:328-331.
115. Arendrup MC, Sulim S, Holm A, Nielsen L, Nielsen SD, Knudsen JD, *et al.* Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol* 2011,**49**:3300-3308.
116. Dyess DL, Garrison RN, Fry DE. Candida sepsis. Implications of polymicrobial blood-borne infection. *Arch Surg* 1985,**120**:345-348.

117. Voss A, Hollis RJ, Pfaller MA, Wenzel RP, Doebbeling BN. Investigation of the sequence of colonization and candidemia in nonneutropenic patients. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:975-980.
118. Zaoutis T. Candidemia in children. *Curr Med Res Opin* 2010;**26**:1761-1768.
119. Leibovitz E, Iuster-Reicher A, Amitai M, Mogilner B. Systemic candidal infections associated with use of peripheral venous catheters in neonates: a 9-year experience. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:485-491.
120. Slater DN, Wylde P, Harrington CI, Worth R. Systemic candidiasis: diagnosis from cutaneous manifestations. *J R Soc Med* 1982;**75**:875-878.
121. Fine JD, Miller JA, Harrist TJ, Haynes HA. Cutaneous lesions in disseminated candidiasis mimicking ecthyma gangrenosum. *Am J Med* 1981;**70**:1133-1135.
122. Oude Lashof AM, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, *et al.* Ocular manifestations of candidemia. *Clin Infect Dis* 2011;**53**:262-268.
123. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sa M, Johnson EM, *et al.* Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med* 2009;**35**:55-62.
124. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, *et al.* A bedside scoring system ("Candida score")

- for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med* 2006,**34**:730-737.
125. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galvan B, Blanco A, Castro C, *et al.* Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009,**37**:1624-1633.
126. Pfeiffer CD, Samsa GP, Schell WA, Reller LB, Perfect JR, Alexander BD. Quantitation of Candida CFU in initial positive blood cultures. *J Clin Microbiol* 2011,**49**:2879-2883.
127. Thorn JL, Gilchrist KB, Sobonya RE, Gaur NK, Lipke PN, Klotz SA. Postmortem candidaemia: marker of disseminated disease. *J Clin Pathol* 2010,**63**:337-340.
128. Kami M, Machida U, Okuzumi K, Matsumura T, Mori Si S, Hori A, *et al.* Effect of fluconazole prophylaxis on fungal blood cultures: an autopsy-based study involving 720 patients with haematological malignancy. *Br J Haematol* 2002,**117**:40-46.
129. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, *et al.* ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012,**18 Suppl 7**:9-18.
130. Auckenthaler R, Ilstrup DM, Washington JA, 2nd. Comparison of recovery of organisms from blood cultures diluted 10% (volume/volume) and 20% (volume/volume). *J Clin Microbiol* 1982,**15**:860-864.

131. Plorde JJ, Tenover FC, Carlson LG. Specimen volume versus yield in the BACTEC blood culture system. *J Clin Microbiol* 1985;**22**:292-295.
132. Murray PR, Spizzo AW, Niles AC. Clinical comparison of the recoveries of bloodstream pathogens in Septi-Chek brain heart infusion broth with saponin, Septi-Chek tryptic soy broth, and the isolator lysis-centrifugation system. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:901-905.
133. Munoz P, Bernaldo de Quiros JC, Berenguer J, Rodriguez Creixems M, Picazo JJ, Bouza E. Impact of the BACTEC NR system in detecting *Candida* fungemia. *J Clin Microbiol* 1990;**28**:639-641.
134. Rigby S, Procop GW, Haase G, Wilson D, Hall G, Kurtzman C, *et al.* Fluorescence in situ hybridization with peptide nucleic acid probes for rapid identification of *Candida albicans* directly from blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:2182-2186.
135. Gherna M, Merz WG. Identification of *Candida albicans* and *Candida glabrata* within 1.5 hours directly from positive blood culture bottles with a shortened peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization protocol. *J Clin Microbiol* 2009;**47**:247-248.
136. Marklein G, Josten M, Klanke U, Muller E, Horre R, Maier T, *et al.* Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for fast and reliable identification of clinical yeast isolates. *J Clin Microbiol* 2009;**47**:2912-2917.
137. Yaman G, Akyar I, Can S. Evaluation of the MALDI TOF-MS method for identification of *Candida* strains isolated from blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;**73**:65-67.

138. Mohr JF, Sims C, Paetznick V, Rodriguez J, Finkelman MA, Rex JH, *et al.* Prospective survey of (1-->3)-beta-D-glucan and its relationship to invasive candidiasis in the surgical intensive care unit setting. *J Clin Microbiol* 2011,**49**:58-61.
139. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, *et al.* Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004,**39**:199-205.
140. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, Pappas PG, Saeki F, *et al.* Multicenter clinical evaluation of the (1-->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005,**41**:654-659.
141. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011,**52**:750-770.
142. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Takahashi T, Maruyama Y, Hishida A. Elevation of blood (1-->3)-beta-D-glucan concentrations in hemodialysis patients. *Nephron* 2001,**89**:15-19.
143. Nakao A, Yasui M, Kawagoe T, Tamura H, Tanaka S, Takagi H. False-positive endotoxemia derives from gauze glucan after hepatectomy for hepatocellular carcinoma with cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1997,**44**:1413-1418.

144. Marty FM, Lowry CM, Lempitski SJ, Kubiak DW, Finkelman MA, Baden LR. Reactivity of (1->3)-beta-d-glucan assay with commonly used intravenous antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother* 2006,**50**:3450-3453.
145. Mokaddas E, Burhamah MH, Khan ZU, Ahmad S. Levels of (1->3)-beta-D-glucan, Candida mannan and Candida DNA in serum samples of pediatric cancer patients colonized with Candida species. *BMC Infect Dis* 2010,**10**:292.
146. Pickering JW, Sant HW, Bowles CA, Roberts WL, Woods GL. Evaluation of a (1->3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol* 2005,**43**:5957-5962.
147. Dunyach C, Bertout S, Phelipeau C, Drakulovski P, Reynes J, Mallie M. Detection and identification of Candida spp. in human serum by LightCycler real-time polymerase chain reaction. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008,**60**:263-271.
148. McMullan R, Metwally L, Coyle PV, Hedderwick S, McCloskey B, O'Neill HJ, *et al.* A prospective clinical trial of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. *Clin Infect Dis* 2008,**46**:890-896.
149. Kourkoumpetis TK, Fuchs BB, Coleman JJ, Desalermos A, Mylonakis E. Polymerase chain reaction-based assays for the diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 2012,**54**:1322-1331.
150. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, Salomoni MA, Hao B, Press EG, *et al.* Performance of Candida real-time polymerase chain reaction,

- beta-D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2012,**54**:1240-1248.
151. Alam FF, Mustafa AS, Khan ZU. Comparative evaluation of (1, 3)-beta-D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, and *Candida* species-specific snPCR in patients with candidemia. *BMC Infect Dis* 2007,**7**:103.
152. Neely LA, Audeh M, Phung NA, Min M, Suchocki A, Plourde D, *et al.* T2 magnetic resonance enables nanoparticle-mediated rapid detection of candidemia in whole blood. *Sci Transl Med* 2013,**5**:182ra154.
153. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, Garey KW, Alangaden GJ, Vazquez JA, *et al.* T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis* 2015,**60**:892-899.
154. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 2002,**49 Suppl 1**:37-41.
155. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Horwith G, Lee L, *et al.* Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998,**26**:1383-1396.
156. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A, *et al.* A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L

- Amph/ABLC Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* 2000,**31**:1155-1163.
157. Peman J, Canton E, Orero A, Viudes A, Frasquet J, Gobernado M. [Epidemiology of candidemia in Spain - Multicenter study]. *Rev Iberoam Micol* 2002,**19**:30-35.
158. Guinet R, Chanas J, Goullier A, Bonnefoy G, Ambroise-Thomas P. Fatal septicemia due to amphotericin B-resistant *Candida lusitanae*. *J Clin Microbiol* 1983,**18**:443-444.
159. Sterling TR, Gasser RA, Jr., Ziegler A. Emergence of resistance to amphotericin B during therapy for *Candida glabrata* infection in an immunocompetent host. *Clin Infect Dis* 1996,**23**:187-188.
160. Ruiz-Camps I, Cuenca-Estrella M. [Antifungals for systemic use]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009,**27**:353-362.
161. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, *et al.* ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012,**18 Suppl 7**:19-37.
162. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, *et al.* A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994,**331**:1325-1330.
163. Anaissie EJ, Vartivarian SE, Abi-Said D, Uzun O, Pinczowski H, Kontoyiannis DP, *et al.* Fluconazole versus amphotericin B in the

- treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am J Med* 1996,**101**:170-176.
164. Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smaill F, Fong I, *et al.* Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997,**16**:337-345.
165. Bassetti M, Ansaldi F, Nicolini L, Malfatto E, Molinari MP, Mussap M, *et al.* Incidence of candidaemia and relationship with fluconazole use in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2009,**64**:625-629.
166. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the EECfAST. EUCAST definitive document EDef 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. *Clin Microbiol Infect* 2008,**14**:398-405.
167. Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Florl C, Hope W, Eucast A. EUCAST technical note on the EUCAST definitive document EDef 7.2: method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts EDef 7.2 (EUCAST-AFST). *Clin Microbiol Infect* 2012,**18**:E246-247.
168. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, *et al.* Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005,**366**:1435-1442.

-
169. Panackal AA, Gribskov JL, Staab JF, Kirby KA, Rinaldi M, Marr KA. Clinical significance of azole antifungal drug cross-resistance in *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:1740-1743.
170. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Nagy E, Dobiasova S, *et al.* *Candida krusei*, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:515-521.
171. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003;**362**:1142-1151.
172. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, *et al.* Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;**347**:2020-2029.
173. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, *et al.* Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007;**369**:1519-1527.
174. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, *et al.* Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;**356**:2472-2482.
175. Garcia-Effron G, Lee S, Park S, Cleary JD, Perlin DS. Effect of *Candida glabrata* FKS1 and FKS2 mutations on echinocandin sensitivity and kinetics of 1,3-beta-D-glucan synthase: implication for the existing susceptibility breakpoint. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;**53**:3690-3699.

176. Perlin DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. *Drug Resist Updat* 2007;**10**:121-130.
177. Cuervo G, Garcia-Vidal C, Nucci M, Puchades F, Fernandez-Ruiz M, Mykietiuk A, *et al.* Effect of statin use on outcomes of adults with candidemia. *PLoS One* 2013;**8**:e77317.
178. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, Leon-Gil C, Martinez-Gonzalez J, Leon-Regidor MA, Ibanez-Lucia P, *et al.* Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU. *Intensive Care Med* 1997;**23**:23-30.
179. Antoniadou A, Torres HA, Lewis RE, Thornby J, Bodey GP, Tarrand JP, *et al.* Candidemia in a tertiary care cancer center: in vitro susceptibility and its association with outcome of initial antifungal therapy. *Medicine (Baltimore)* 2003;**82**:309-321.
180. Bassetti M, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C, Righi E. Candidaemia in internal medicine departments: the burden of a rising problem. *Clin Microbiol Infect* 2013;**19**:E281-284.
181. Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;**25**:419-425.
182. Lundberg JS, Perl TM, Wiblin T, Costigan MD, Dawson J, Nettleman MD, *et al.* Septic shock: an analysis of outcomes for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. *Crit Care Med* 1998;**26**:1020-1024.

183. Gonzalez de Molina FJ, Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Group CIS. Assessment of candidemia-attributable mortality in critically ill patients using propensity score matching analysis. *Crit Care* 2012,**16**:R105.
184. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med* 2002,**113**:480-485.
185. Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E, Ruiz Perez de Pipaon M, Hernandez-Caballero C, Lepe-Jimenez JA. Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in *Candida* spp. bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother* 2013,**68**:206-213.
186. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005,**49**:3640-3645.
187. Marriott DJ, Playford EG, Chen S, Slavin M, Nguyen Q, Ellis D, *et al.* Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Crit Care* 2009,**13**:R115.
188. Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J Antimicrob Chemother* 2007,**60**:613-618.
189. Chen PY, Chuang YC, Wang JT, Sheng WH, Yu CJ, Chu CC, *et al.* Comparison of epidemiology and treatment outcome of patients

- with candidemia at a teaching hospital in Northern Taiwan, in 2002 and 2010. *J Microbiol Immunol Infect* 2014,**47**:95-103.
190. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, *et al.* Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006,**43**:25-31.
191. Grim SA, Berger K, Teng C, Gupta S, Layden JE, Janda WM, *et al.* Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with Candida bloodstream infection: correlation with outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2012,**67**:707-714.
192. Swoboda SM, Merz WG, Lipsetta PA. Candidemia: the impact of antifungal prophylaxis in a surgical intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)* 2003,**4**:345-354.
193. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, *et al.* Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003,**37**:1172-1177.
194. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, Sofair AN, Huie-White S, Wilcox S, *et al.* Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005,**26**:540-547.
195. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis* 2005,**41**:1232-1239.

196. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, Coffman SL, Doern GV, Herwaldt LA, *et al.* Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microbiol* 2002,**40**:1298-1302.
197. Sasse KC, Nauenberg E, Long A, Anton B, Tucker HJ, Hu TW. Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis. *Crit Care Med* 1995,**23**:1040-1047.
198. Al Thaqafi AH, Farahat FM, Al Harbi MI, Al Amri AF, Perfect JR. Predictors and outcomes of Candida bloodstream infection: eight-year surveillance, western Saudi Arabia. *Int J Infect Dis* 2014,**21**:5-9.
199. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med* 1998,**104**:238-245.
200. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F, Bellino S, Solbiati M, *et al.* Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000,**19**:602-607.
201. Raad I, Hanna H, Boktour M, Girgawy E, Danawi H, Mardani M, *et al.* Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis* 2004,**38**:1119-1127.
202. Fricker-Hidalgo H, Vandapel O, Duchesne MA, Mazoyer MA, Monget D, Lardy B, *et al.* Comparison of the new API Candida system to the ID 32C system for identification of clinically important yeast species. *J Clin Microbiol* 1996,**34**:1846-1848.

203. Gutierrez J, Martin E, Lozano C, Coronilla J, Nogales C. Evaluation of the ATB 32C, automicrobic system and API 20C using clinical yeast isolates. *Ann Biol Clin (Paris)* 1994;**52**:443-446.
204. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, *et al.* Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:7-14.
205. Marcos-Zambrano LJ, Escribano P, Sanchez C, Munoz P, Bouza E, Guinea J. Antifungal resistance to fluconazole and echinocandins is not emerging in yeast isolates causing fungemia in a Spanish tertiary care center. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;**58**:4565-4572.
206. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Hollis RJ, Messer SA. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and South America for the SENTRY Program. The SENTRY Participant Group. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:1886-1889.
207. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, Diekema DJ. Geographic variation in the susceptibilities of invasive isolates of *Candida glabrata* to seven systemically active antifungal agents: a global assessment from the ARTEMIS Antifungal Surveillance Program conducted in 2001 and 2002. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:3142-3146.

208. Bassetti M, Merelli M, Righi E, Diaz-Martin A, Rosello EM, Luzzati R, *et al.* Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol* 2013,**51**:4167-4172.
209. Guimaraes T, Nucci M, Mendonca JS, Martinez R, Brito LR, Silva N, *et al.* Epidemiology and predictors of a poor outcome in elderly patients with candidemia. *Int J Infect Dis* 2012,**16**:e442-447.
210. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000,**181**:309-316.
211. Suetens C, Morales I, Savey A, Palomar M, Hiesmayr M, Lepape A, *et al.* European surveillance of ICU-acquired infections (HELICS-ICU): methods and main results. *J Hosp Infect* 2007,**65 Suppl 2**:171-173.
212. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, *et al.* An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006,**355**:2725-2732.
213. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J, *et al.* Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001,**233**:542-548.
214. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, *et al.* Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection

- Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010,**50**:133-164.
215. Ota KV, McGowan KL. Declining incidence of candidemia in a tertiary inpatient pediatric population. *J Clin Microbiol* 2012,**50**:1048-1050.
216. Gupta A, Gupta A, Varma A. Candida glabrata candidemia: An emerging threat in critically ill patients. *Indian J Crit Care Med* 2015,**19**:151-154.
217. Colombo AL, Garnica M, Aranha Camargo LF, Da Cunha CA, Bandeira AC, Borghi D, *et al.* Candida glabrata: an emerging pathogen in Brazilian tertiary care hospitals. *Med Mycol* 2013,**51**:38-44.
218. Lin MY, Carmeli Y, Zumsteg J, Flores EL, Tolentino J, Sreeramoju P, *et al.* Prior antimicrobial therapy and risk for hospital-acquired Candida glabrata and Candida krusei fungemia: a case-case-control study. *Antimicrob Agents Chemother* 2005,**49**:4555-4560.
219. Levy I, Rubin LG, Vasishtha S, Tucci V, Sood SK. Emergence of Candida parapsilosis as the predominant species causing candidemia in children. *Clin Infect Dis* 1998,**26**:1086-1088.
220. McCabe WR JG. Gram negative bacteremia: I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962,**110**:845-847.
221. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987,**40**:373-383.
222. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977,**296**:1305-1309.

223. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP, National Nosocomial Infections Surveillance System H. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:627-630.
224. Schelenz S, Gransden WR. Candidaemia in a London teaching hospital: analysis of 128 cases over a 7-year period. *Mycoses* 2003;**46**:390-396.
225. DiNubile MJ, Lupinacci RJ, Strohmaier KM, Sable CA, Kartsonis NA. Invasive candidiasis treated in the intensive care unit: observations from a randomized clinical trial. *J Crit Care* 2007;**22**:237-244.
226. Wisplinghoff H, Ebbers J, Geurtz L, Stefanik D, Major Y, Edmond MB, *et al.* Nosocomial bloodstream infections due to *Candida* spp. in the USA: species distribution, clinical features and antifungal susceptibilities. *Int J Antimicrob Agents* 2014;**43**:78-81.
227. Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy. *PLoS One* 2011;**6**:e24198.
228. Voss A, le Noble JL, Verduyn Lunel FM, Foudraine NA, Meis JF. Candidemia in intensive care unit patients: risk factors for mortality. *Infection* 1997;**25**:8-11.
229. Cortes JA, Reyes P, Gomez CH, Cuervo SI, Rivas P, Casas CA, *et al.* Clinical and epidemiological characteristics and risk factors for mortality in patients with candidemia in hospitals from Bogota, Colombia. *Braz J Infect Dis* 2014;**18**:631-637.

230. Ben-Abraham R, Keller N, Teodorovitch N, Barzilai A, Harel R, Barzilay Z, *et al.* Predictors of adverse outcome from candidal infection in a tertiary care hospital. *J Infect* 2004;**49**:317-323.
231. Nguyen MH, Peacock JE, Jr., Morris AJ, Tanner DC, Nguyen ML, Snyderman DR, *et al.* The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. *Am J Med* 1996;**100**:617-623.
232. Cole GT, Halawa AA, Anaissie EJ. The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: from the laboratory to the bedside. *Clin Infect Dis* 1996;**22 Suppl 2**:S73-88.
233. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Scarparo C, Antonelli M, *et al.* A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 2015.
234. Kullberg BJ, Verweij PE, Akova M, Arendrup MC, Bille J, Calandra T, *et al.* European expert opinion on the management of invasive candidiasis in adults. *Clin Microbiol Infect* 2011;**17 Suppl 5**:1-12.
235. Li HM. Report: Distribution and clinical characteristics of pathogenic bacteria causing catheter-related bloodstream infections. *Pak J Pharm Sci* 2015;**28**:1163-1166.
236. Brito LR, Guimaraes T, Nucci M, Rosas RC, Paula Almeida L, Da Matta DA, *et al.* Clinical and microbiological aspects of candidemia due to *Candida parapsilosis* in Brazilian tertiary care hospitals. *Med Mycol* 2006;**44**:261-266.

237. Velasco E, Portugal RD. Factors prompting early central venous catheter removal from cancer patients with candidaemia. *Scand J Infect Dis* 2011;**43**:27-31.
238. Guzman JA, Tchokonte R, Sobel JD. Septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of shock development. *J Clin Med Res* 2011;**3**:65-71.